

MARIA MENDES CONCEIÇÃO

ESTUDO DE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DOS  
PORTADORES DO ANTÍGENO AUSTRÁLIA EM AMOSTRAS DA  
POPULAÇÃO DA BAHIA E DE SERGIPE

Tese apresentada à Coordenação  
do Curso de Pós-Graduação em  
Genética Humana da Universidade  
Federal do Paraná, para obtenção  
do título de Mestre em Ciências  
na área de Genética Humana

Orientador: Prof. Dr. Newton Freire-Maia  
Co-orientadora: Profª Dra. Eliane S. Azevêdo

À memória de meu pai,

À minha mãe,

Aos meus irmãos.

## Í N D I C E

1. AGRADECIMENTOS . . . . .	3
2. INTRODUÇÃO . . . . .	6
2.1. Descoberta do antígeno Austrália . . . . .	6
2.2. Características físico-químicas e morfológicas do antígeno Austrália . . . . .	7
2.3. Relação do antígeno Austrália com virus . . . . .	9
2.4. Sub-tipos do antígeno Austrália . . . . .	11
2.5. Relações entre o antígeno Austrália, hepatite e outras doenças . . . . .	13
2.6. Portador assintomático do antígeno Austrália . . . . .	16
2.6.1. Fatores genéticos . . . . .	17
2.6.2. Modificação da hipótese genética . . . . .	23
2.6.3. Efeito de outros fatores na presença do antígeno Austrália em portadores assin- tomáticos . . . . .	24
2.6.3.1. Sexo . . . . .	25
2.6.3.2. Idade . . . . .	25
2.6.3.3. Raça . . . . .	28
2.6.3.4. Grupos sanguíneos ABO e Rh . . . . .	32
2.6.3.5. Resposta imunológica do portador. . . . .	33
2.6.3.6. Procedência urbana e rural. . . . .	34
3. OBJETIVOS DO TRABALHO . . . . .	35

4. MATERIAL E MÉTODOS . . . . .	37
4.1. Caracterização da amostra . . . . .	37
4.2. Técnicas utilizadas . . . . .	40
4.2.1. Determinação do antígeno Austrália . . . . .	40
4.2.2. Classificação dos grupos sanguíneos ABO e Rh . . . . .	42
4.2.3. Determinação da doença de Chagas . . . . .	42
5. RESULTADOS . . . . .	43
5.1. Frequência do antígeno Austrália nas três amostras.	43
5.2. Sexo . . . . .	43
5.3. Idade . . . . .	45
5.4. Raça . . . . .	45
5.5. Grupos sanguíneos ABO e Rh . . . . .	49
5.6. Doença de Chagas . . . . .	52
5.7. Procedência urbana e rural . . . . .	55
6. DISCUSSÃO . . . . .	59
7. SUMÁRIO E CONCLUSÕES . . . . .	69
8. BIBLIOGRAFIA CITADA . . . . .	71
9. APÊNDICE . . . . .	88

## 1 - AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer às seguintes pessoas e instituições, sem as quais não teria sido possível a execução deste trabalho.

- À Prof<sup>a</sup> Dra. Eliane S. Azevêdo, não só pelo seu estímulo e orientação na elaboração desta pesquisa, mas também pelo seu contagiante exemplo de dedicação à ciência.

- Ao Prof. Dr. Newton Freire-Maia, pelo estímulo e apoio durante o curso de Pós-Graduação, assim como pela revisão final desta tese.

- Ao Dr. Luiz Guilherme Lyra, pela valiosa orientação e colaboração na execução deste trabalho, principalmente na montagem das técnicas utilizadas.

- Aos professores do Curso de Pós-Graduação, pelo muito que me ensinaram.

- Aos colegas do Curso, pela maneira carinhosa com que me acolheram e pela cooperação durante o período que passei no Departamento de Genética da UFPr.

- À colega e amiga Neli de Almeida Melo, pela ajuda na coleta de dados e pelas sugestões apresentadas.

- A Emanuel Fonsêca, pela ajuda na coleta do material.

- À Maria Cristina Santos, pela valiosa colaboração na coleta do material e na execução das técnicas laboratoriais.

- A Vanilson Silva, que também colaborou na coleta de material.

- À Vanda Rodrigues de Oliveira, pela ajuda na execução das técnicas laboratoriais, em Aracaju.

- À Tereza Carvalho, pela ajuda na revisão das referências bibliográficas.

- À Universidade Federal de Sergipe, pela concessão de licença das minhas funções docentes, o que possibilitou a minha estada em Salvador por um período de 7 meses.

- Ao Dr. Rubens de Lins Ferreira de Araújo - Diretor da Coleta de Sangue da Bahia (COLSAN-Ba), por permitir o acesso a esta entidade para coleta de dados.

- Ao Dr. José Maria Magalhães Neto, Diretor da Maternidade Tsylla Balbino, em Salvador, por ter permitido a coleta de material.

- À Dra. Janete Sá Figueredo, Chefe do Banco de Sangue do Hospital Cirurgia em Aracaju, pela valiosa colaboração na coleta de material, nessa Unidade.

- Ao Dr. José Geraldo Dantas Bezerra, Chefe do Banco de Sangue do Hospital Santa Izabel em Aracaju, pela permissão

para coletar o material, nesse hospital.

- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa concedida durante os períodos 1974-1975 e 1977.

- À Coordenação dos Cursos de Pós-Graduação da UFPr, pela bolsa concedida no ano de 1973.

- As pesquisas realizadas no Laboratório de Genética Médica da UFBA são subvencionadas pelo Programa de Desenvolvimento Científico e Tecnológico da OEA e pelo CNPq 5712/75 (SIP/04-062) e CNPq 5613/75 (SIP/04-020).

## 2 - INTRODUÇÃO

### 2.1 - *Descoberta do antígeno Austrália.*

A pesquisa do antígeno Austrália foi iniciada como consequência das investigações que o grupo de Blumberg estava desenvolvendo em torno das variações hereditárias humanas (Allison e Blumberg, 1961).

Blumberg (1964), realizando um estudo sistemático de polimorfismos de proteínas do soro humano, em sistema de precipitação em agar gel, com anticorpos formados em indivíduos politransfundidos, verificou que, no soro de pacientes com hemofilia, um anticorpo reagia com uma proteína ainda não identificada existente no sangue de um aborígene australiano. No ano seguinte, Blumberg, Alter e Visnish (1965) denominaram essa proteína de antígeno Austrália e verificaram que, não obstante ausente na população dos Estados Unidos, esse antígeno era encontrado em indivíduos normais das populações da Oceania, Mediterrâneo e, principalmente, em nativos de Formosa e Austrália.

Posteriormente, o antígeno Austrália veio a receber



outras denominações, tais como: antígeno Au, por Alter e Blumberg (1966), antígeno SH, por Prince (1968), antígeno da hepatite B (HBAg) pela Organização Mundial de Saúde (1973) e antígeno de superfície da hepatite B (HBs Ag) em 1974, pelo National Research Council - National Academy of Sciences (*apud* Howard e Burrell, 1976).

## 2.2 - Características físico-químicas e morfológicas do antígeno Austrália

Estudos realizados por Alter e Blumberg (1966) mostraram que o antígeno Austrália tem peso molecular elevado e aparece no primeiro pico dos filtrados de soro em colunas de Sephadex 200, migrando eletroforeticamente como uma alfa-proteína. É constituído principalmente de proteínas e possui pequena quantidade de lípido. A sua densidade está entre 1063 e 1300 à ultracentrifugação. Apresenta reações imunes. ARN foi detectado no antígeno purificado, embora em pequenas quantidades, menos de 5% (Jozwiak *et al.*, 1971). Recentemente, Hirschman, Gerber e Garfinkel (1974) mostraram que partículas associadas ao antígeno Austrália continham certa quantidade de ADN. Posteriormente, de acordo com revisão em Howard e Burrell (1976), o ADN e polimerases de ADN foram identificados na parte central ("core") das partículas Dane, que serão descritas com mais detalhes quando tratarmos da relação do antígeno Austrália com vírus.

As partículas do antígeno Austrália são muito estáveis. Seus caracteres morfológicos e sua antigenicidade não se alteram após o aquecimento dos soros a 60°C, durante uma hora; à temperatura ambiente por 6 meses ou a -20°C por vários anos, embora sua antigenicidade seja destruída a 85°C-100°C. (Shulman, 1970; revisão em Martinez, 1972).

Exames de soros contendo antígeno Austrália, através da microscopia eletrônica, revelaram a presença de três tipos de partículas e que todas elas aglutinavam com o anti-Au (anticorpo contra o antígeno Austrália): a) Partículas esféricas pequenas, que eram as formas mais encontradas, com cerca de 18-22nm de diâmetro. b) Formas tubulares, com cerca de 20nm de diâmetro e 30-230nm de comprimento. c) Partículas esféricas grandes, com diâmetro de 42nm. (Bayer, Blumberg e Werner, 1968; Dane, Cameron e Briggs, 1970). Dane, Cameron e Briggs (1970) observaram a subestrutura das partículas esféricas maiores. Elas apresentavam uma capa externa, medindo cerca de 7nm de espessura e um núcleo central ("core") com cerca de 28nm de diâmetro. Verificaram ainda, que estas partículas não eram formadas por agregação de outras partículas menores pois não se rompiam quando tratadas pelo éter. Para esses autores, essas partículas grandes parecem constituir o vírus completo, e as partículas esféricas menores e as formas tubulares encontradas com grande frequência representam o excesso de material da superfície das partículas grandes.

Yamada e Kosaka (1975) observaram a presença dos três

tipos de partículas no soro de um portador assintomático do antígeno Austrália, ao mesmo tempo que encontraram partículas esféricas com 19-25nm de diâmetro, no núcleo dos hepatócitos. O tamanho dessas partículas era compatível com o corpo central das partículas Dane (partículas que parecem representar o vírus completo).

### 2.3 - Relação do antígeno Austrália com vírus

Embora a natureza exata desse antígeno não esteja ainda bem estabelecida, há, na literatura específica, uma série de dados que apoiam a hipótese de que o antígeno Austrália corresponde a um vírus ou a uma parte de vírus:

1º) O antígeno Austrália está associado significativamente à hepatite aguda (Blumberg *et al.*, 1967; Blumberg, Sutnick e London, 1968; Zuckerman, 1969; Okochi e Murakami, 1968; Gocke e Kavey, 1969).

2º) Resultados de estudos epidemiológicos, em instituições para retardados mentais, são consistentes com a hipótese do efeito de agentes infecciosos na incidência do antígeno Austrália (Sutnick *et al.*, 1968).

3º) O antígeno Austrália presente no sangue de doadores pode ser transmitido por transfusão (Okochi e Murakami, 1968; Gocke e Kavey, 1969).

4º) Realização da transmissão experimental do antígeno Austrália em macacos (London *et al.*, 1970).

59) Presença do antígeno Austrália no núcleo de hepatócitos de indivíduos com sorologia positiva para o mesmo (Yamada e Kosaka, 1975).

69) Desenvolvimento do antígeno Austrália em cultura de hepatócitos humanos (Noyes, 1973).

79) Presença de ácidos nucleicos nas partículas associadas com o antígeno Austrália (Joswiak *et al.*, 1971; Hirschman, Gerber e Garfinkel, 1974; Howard e Burrell, 1976).

89) Características, na microscopia eletrônica, semelhantes às de um vírus (Bayer, Blumberg e Werner, 1968; Dane, Cameron e Briggs, 1970; Hirschman *et al.*, 1973; Yamada e Kosaka, 1975).

Evidências de diversos laboratórios indicam que pelo menos dois antígenos virais, diferentes, estão associados com o vírus da hepatite B: o antígeno de superfície (HBs Ag, antígeno Austrália) e o antígeno da parte central do vírus (HBc Ag). Esses dois antígenos estão associados às estruturas semelhantes a vírus, visíveis na microscopia eletrônica. O HBs Ag está associado às partículas esféricas pequenas de 20nm de diâmetro, às formas tubulares e ao componente da superfície externa das partículas Dane. O HBc Ag está associado ao componente central da partícula Dane (com 27 nm de diâmetro) encontrado em soro positivo para o HBs Ag e às partículas de 27nm encontradas no núcleo de hepatócitos de indivíduos com sorologia positiva para o antígeno Austrália (Dane, Cameron e Briggs, 1970; Almeida, Rubenstein e Stott,

1971; Hoofnagle, Gerety e Barker, 1973, Barker *et al.*, 1974; Yamada e Kosaka, 1975). A forma infecciosa do vírus da hepatite B parece ser representada por partículas Dane de 42nm, compostas de um núcleo central de 27nm (HBc Ag), circundado por um componente de superfície, lipoproteico, antigênico e morfológicamente distinto do núcleo central, o HBs Ag (Barker *et al.*, 1974).

#### 2.4 - Subtipos do antígeno Austrália

Com os estudos preliminares do antígeno Austrália, realizados por Levene e Blumberg (1969), surgiram evidências de que as partículas que possuem a reatividade específica apresentam superfícies antigenicamente complexas. Le Bouvier (1971) mostrou que o antígeno apresentava uma especificidade chamada de  $a$ , comum a todas as amostras do antígeno Austrália, e dois outros determinantes subespecíficos,  $d$  e  $y$ , que eram mutuamente exclusivos. As configurações antigênicas  $ad^+y^-$  e  $ay^+d^-$  refletem a atividade de dois genótipos distintos do vírus da hepatite B, que têm sido denominados subtipos D e Y.

Posteriormente, Bancroft e colaboradores, em 1972 (*apud* Nordenfelt, 1975), descreveram mais dois determinantes  $w$  e  $r$ . Como  $d$  e  $y$ , esses são também mutuamente exclusivos, e há assim a possibilidade de quatro fenótipos diferentes:  $adw$ ,  $adr$ ,  $ayw$  e  $ayr$ . Os três primeiros já foram encontrados mas parece que o último é muito raro.

Couroucê-Pauty e Soulier (1974) concluíram que o de-

terminante comum,  $a$ , é provavelmente heterogêneo e inclui quatro subdeterminantes:  $a_1$ ,  $a_2^1$ ,  $a_2^3$  e  $a_3$ .

Mazzur, Burgert e Le Bouvier (1975) relataram alguns casos nos quais as especificidades d e y estavam presentes na mesma partícula, acompanhadas por w ou r e, em alguns casos, por ambos os determinantes. Para explicação do aparecimento desse antígeno tipo duplo, foi lançada a hipótese de uma dupla infecção com o vírus da hepatite B de subtipos D e Y, resultando numa combinação de genomas e a formação de um novo genoma viral, possuindo genes para ambas as especificidades d e y. No entanto, ainda não há evidências de que isto represente um genoma viável.

Estudos epidemiológicos desses subtipos mostraram três padrões geográficos diferentes. Nos Estados Unidos e Norte da Europa, DW (adw) e YW (ayw) são comuns, mas no Mediterrâneo Oriental e Oriente Médio, YW é praticamente o único subtipo encontrado. No Extremo Oriente, Dr (adr) é o subtipo dominante. (Revisão em Nordenfelt, 1975).

Investigações têm sido realizadas para verificar se há alguma associação entre os diferentes subtipos do antígeno Austrália e as diversas formas clínicas da hepatite, incluindo os portadores assintomáticos. Alguns pesquisadores encontraram maior frequência do subtipo ad em portadores assintomáticos, ay em pacientes com hepatite aguda (Candeias *et al.*, 1974; Dutta, Hoon e Nanda, 1975). Quanto à correlação dos subtipos com dife-

renças das manifestações clínicas de hepatites, os resultados são contraditórios (Feinman *et al.*, 1975; Candeias *et al.*, 1974; Dutta, Hoon e Nanda, 1975; Gerety *et al.*, 1975).

#### 2.5 - Relações entre o antígeno Austrália, hepatite e outras doenças.

A associação entre antígeno Austrália e hepatite viral, encontrada por Blumberg *et al.* (1967), fez levantar a hipótese de que, em alguns casos de hepatite, o antígeno Austrália era o responsável pela presença da doença. Okochi e Murakami (1968) também encontraram resultados semelhantes. Estudos realizados por Prince (1968) confirmaram essa associação e sugeriram que o antígeno SH, idêntico ao antígeno Austrália, estava presente somente em casos de hepatite por soro homólogo. Giles *et al.* (1969) encontraram o antígeno Austrália somente no soro de pacientes que tinham sido inoculados com a linhagem MS<sub>2</sub> da hepatite infecciosa. Além desses, grande número de trabalhos demonstrou a alta incidência do antígeno Austrália em portadores de hepatite viral (Blumberg *et al.*, 1967; Blumberg, Sutnick e London, 1968; Okochi e Murakami, 1968; Zuckerman, 1969; Gocke e Kavey, 1969; Candeias *et al.*, 1974).

Além da hepatite viral, o antígeno Austrália foi pesquisado em diversas entidades clínicas, querendo alguns autores relacionar a etiologia da doença à presença desse antígeno.

Blumberg, Alter e Visnich (1965) encontraram, por exemplo, 10% de positividade para o antígeno Austrália em 55 pacientes com leucemia aguda. Esses autores sugeriram que pessoas com este antígeno teriam maior susceptibilidade para desenvolver leucemia. Blumberg *et al.* (1967) e Bayer, Blumberg e Werner (1968) também verificaram freqüência elevada de pacientes com antigenemia positiva entre leucêmicos. Sutnick *et al.* (1971) encontraram resultados semelhantes, nos Estados Unidos. No Brasil, Salzano e Blumberg (1970) encontraram uma incidência de 4% de portadores do antígeno Austrália entre leucêmicos, em estudo realizado no Sul do país.

Alguns autores pesquisaram o antígeno Austrália em pacientes com síndrome de Down e obtiveram resultados contraditórios. Entre os pacientes que se encontravam internados em grandes instituições, foi observada maior freqüência de portadores do antígeno Austrália quando comparada com os pacientes não internados (Bayer, Blumberg e Werner, 1968; Blumberg *et al.*, 1967; Blumberg *et al.*, 1970; Rundle, Atkin e Sudell, 1974 e 1975; Tevaluoto-Aarnio e Hongell, 1974; Krugman e Giles, 1970; Campion e Wangel, 1975).

A pesquisa do antígeno Austrália tem sido também realizada em pacientes de lepra, principalmente em regiões tropicais. Em áreas onde o antígeno é pouco freqüente na população normal, também é baixa a sua freqüência em lepra lepromatosa. No entanto, em regiões onde o antígeno é comum, ele é significativamente mais freqüente em lepra lepromatosa do que em lepra tuberculoide



(Blumberg *et al.*, 1967; Salzano e Blumberg, 1970).

Turner e Bruce-White (1969), Pattison *et al.* (1973), Vesely e Kulich (1974) e Sengar *et al.* (1975) pesquisaram o antígeno Austrália em pacientes com doença renal crônica, submetidos a tratamento pela hemodiálise, e encontraram elevada incidência. Isto poderia estar relacionado com a deficiência imunológica nos urêmicos, ainda que não exista susceptibilidade aumentada a outro tipo de infecção viral.

Na Itália, Vierucci *et al.* (1971) estudaram 167 pacientes com talassemia e encontraram positividade de 10,6% de antígeno Austrália.

Ziegenfuss *et al.* (1972) verificaram que o antígeno Austrália estava presente no soro de 47% dos pacientes portadores de lupus eritematoso.

Há na literatura grande número de trabalhos referentes ao antígeno Austrália nas hepatopatias crônicas e tumores do fígado; os resultados não são, no entanto, sempre concordantes. Podemos citar os trabalhos de Ohbayashi, Mayumi e Okochi (1971), Sutnick, London e Blumberg (1971) Simons *et al.* (1971) e Reed *et al.* (1974).

No Brasil, Guimarães (1973) e Lyra (1975) verificaram que o antígeno Austrália era significativamente mais frequente entre os pacientes com esquistossomose mansônica, forma hepato-esplênica, quando comparados com indivíduos normais ou com pacientes com esquistossomose hepato-intestinal.

Alguns autores pesquisaram o antígeno Austrália em pacientes com poliarterite nodosa, encontrando freqüência elevada. Gock *et al.* (1970) encontraram esse antígeno em 4 de 11 casos estudados (37,7%). Trepo, Thivolet e Prince (1972) também encontraram alta taxa de positividade desse antígeno (47,7%) entre os pacientes com poliarterite nodosa.

#### 2.6 - Portador assintomático do antígeno Austrália

Quando um indivíduo é exposto à infecção pelo antígeno Austrália, uma variedade de respostas pode ocorrer:

- a) O antígeno poderá persistir no organismo por um período curto ou longo.
- b) O organismo poderá formar anticorpos contra o antígeno Austrália e inclusive formar complexos de Au-anti-Au.

Esses diferentes tipos de respostas podem ou não ser acompanhados por evidências clínicas de hepatite. Quando um indivíduo desenvolve o antígeno, sem nenhuma evidência clínica de hepatite, ele é denominado de portador sadio ou assintomático do antígeno Austrália.

A freqüência desses indivíduos na população varia nas diferentes regiões geográficas. Blumberg, Alter e Visnich (1965) originalmente descreveram baixa freqüência de portadores do antígeno Austrália na população dos Estados Unidos (0,1%) e alta fre-

qüência (Blumberg *et al.*, 1966) em regiões tropicais (6-25%) e em outras áreas de condições sanitárias precárias. Além desses estudos iniciais, há, na literatura, grande número de trabalhos pertinentes ao estudo do portador assintomático em várias populações. A Tabela 1 resume vários desses trabalhos. Podemos verificar que indivíduos portadores são mais freqüentes nas populações da África, Ásia, Oceania, alguns países da América do Sul e da região do Mediterrâneo, sendo menos comum na Europa e na América do Norte.

#### 2.6.1 - Fatores genéticos

Muitos estudos foram realizados na tentativa de determinar quais os fatores que influenciam o aparecimento de portadores assintomáticos do antígeno Austrália. Alguns autores sugerem a hipótese de uma predisposição genética. Os primeiros estudos neste sentido foram realizados por Blumberg, Alter e Visnich (1965) em famílias do Cebu, nas Filipinas, e Blumberg *et al.* (1966), em Bouganville, Nova Guiné. Esses autores observaram a distribuição familiar e demonstraram que os resultados da análise de segregação são consistentes com a hipótese de herança autossômica recessiva. Os heterozigotos  $Au^1/Au^0$  e os homozigotos  $Au^0/Au^0$  não teriam o antígeno Austrália verificável no soro ou plasma - "Nas populações onde o gene  $Au^1$  é relativamente comum e o agente infeccioso também o é, todos os indivíduos susceptíveis se infectam e a segregação familiar parece seguir um padrão de herança autossômica recessiva", concluem estes autores.

TABELA 1. FREQUÊNCIA DO ANTÍGENO AUSTRÁLIA EM POPULAÇÕES SADIAS

LOCAL	POPUIAÇÃO	Nº TESTADO	%	AUTOR
<i>AMÉRICA DO NORTE</i>				
Estados Unidos (Alasca)	Esquimões	24	0	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Estados Unidos	Japoneses	48	0	"
Estados Unidos	Negros	241	0	"
Estados Unidos	Branços	215	0	"
Canadá	Índios	78	0	"
México	Índios	100	0	"
Est.Unidos (Filadélfia)	Doad.sangue (Hosp.Geral)	2 842	1,72	Sutnick <i>et al.</i> (1972)
Est.Unidos (Filadélfia)	Doad.sangue (Hosp.Univ.)	5 559	0,21	"
Est.Unidos (Nova Orleães)	Doadores de sangue	10 470	0,70	Carrera <i>et al.</i> (1973)
Est.Unidos (Nova Iorque)	Doad.sangue (1ª doação)	67 092	1,90	Szmuness <i>et al.</i> (1975)
Est.Unidos (Nova Iorque)	Doad.sangue (várias doações)	61 141	0,21	"
Estados Unidos	Doadores de sangue	2 535 436	0,13	Dodd <i>et al.</i> (1975)
<i>AMÉRICA DO SUL</i>				
Peru	Índios (famílias)	89	18,00	Blumberg <i>et al.</i> (1966)
Chile	População geral	6 017	0,33	Velasco <i>et al.</i> (1973)
Brasil (sul)	População geral	633	0,50	Salzano <i>et al.</i> (1970)
Brasil	Índios Xingu	73	2,74	Guimarães <i>et al.</i> (1973)
Brasil (São Paulo)	Doadores de sangue	500	0,60	"
Brasil (Amazonas)	População do interior	350	5,00	Bensabath <i>et al.</i> (1973)
Brasil (Bahia)	Doadores de sangue	600	1,33	Lyra (1975)

LOCAL	POPULAÇÃO	Nº TESTADO	%	AUTOR
<i>EUROPA</i>				
Grécia	Não especificada	179	4,00	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Grécia	Doadores de sangue	5 035	3,31	Hadziyannis <i>et al.</i> (1972)
Grécia (Atenas)	Gestantes	428	3,30	Papaevangelou <i>et al.</i> (1974)
Grécia (Macedônia)	População geral	1 011	10,50	Ecomidou <i>et al.</i> (1975)
Dinamarca	Gestantes	70 000	1,20	Skinhoj <i>et al.</i> (1972)
França	Doadores de sangue	52 966	0,28	Cazal <i>et al.</i> (1972)
França (Paris)	Doadores de sangue	8 246	0,70	Chicot <i>et al.</i> (1974)
Alemanha	Doadores de sangue	2 583	4,70	Berthold <i>et al.</i> (1972)
Escócia (Glasgow)	Doadores de sangue	265 404	0,05	Wallace (1973)
Itália (Sardínia)	Famílias	1 274	7,20	Carbonara <i>et al.</i> (1970)
Itália (Torino)	Famílias	150	7,30	"
Itália (Puglia)	Famílias	3 183	5,20	De Stasio <i>et al.</i> (1976)
Itália (Cagliari)	Famílias	150	6,00	Carbonara <i>et al.</i> (1970)
Itália (Catania)	População geral	243	1,60	Mauro <i>et al.</i> (1976)
<i>ÁFRICA</i>				
Angola	Não especificada	100	6,00	Diebolt e Linhard (1974)
Costa do Marfim	Não especificada	244	7,40	"
Costa do Marfim	Não especificada	266	5,60	"
Rep.Cent.África	Não especificada	210	0,90	"
Daomé	Não especificada	603	6,00	"
Ghana	Não especificada	100	6,00	"

LOCAL	POPULAÇÃO	Nº TESTADO	%	AUTOR
Guiné	Não especificada	71	11,30	Diebolt e Linhard (1974)
Haute-Volta	População geral	219	13,70	" "
Quênia	População geral	-	5,60	" "
Quênia	População geral	2 610	5,10	Bagshawe (1973)
Quênia	População geral	131	12,20	Mutanda e Mufson (1974)
Nigéria	Não especificada	90	1,90	Diebolt e Linhard (1974)
Nigéria	Não especificada	1 658	5,10	Diebolt e Linhard (1974)
Nigéria	População de adultos	61	9,80	Isaacs <i>et al.</i> (1974)
Rodésia	População geral	104	8,70	Mutanda e Mufson (1974)
Libéria	População geral	108	6,40	" "
Ibadão	Doadores de sangue	29 911	6,04	Francis (1975)
Senegal	Doadores de sangue	2 691	8,73	Diebolt <i>et al.</i> (1975)
Senegal	Não especificada	198	4,00	Diebolt e Linhard (1974)
Senegal	Não especificada	3 651	11,00	" "
Senegal	Não especificada	5 051	12,10	" "
Senegal (Dacar)	Gestantes	1 545	7,51	Diebolt <i>et al.</i> (1973)
Malí	Não especificada	296	9,10	Diebolt e Linhard (1974)
Mauritânia	Não especificada	92	10,90	" "
Moçambique	Não especificada	100	1,00	" "
Niger	Não especificada	60	15,00	Diebolt e Linhard (1974)
Uganda	Não especificada	311	1,90	" "
Togo	Não especificada	45	4,40	" "
Egito	População geral	455	5,06	Noonan <i>et al.</i> (1974)

LOCAL	POPULAÇÃO	Nº TESTADO		AUTOR
<i>ÁSIA</i>				
Israel	Não especificada	125	2,00	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Israel	Doadores de sangue	65 795	1,22	Bar Shany <i>et al.</i> (1976)
Formosa	Não especificada	23	13,00	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Formosa	Gestantes	1 343	15,20	Stevens <i>et al.</i> (1975)
Vietnam	Não especificada	24	4,00	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Índia	Gestantes	852	0,82	Kukowski <i>et al.</i> (1974)
Índia	Doadores de sangue	321	4,80	Joshi <i>et al.</i> (1974)
Cebu (Filipinas)	Famílias	764	4,80	Blumberg <i>et al.</i> (1966)
Manila	População geral	197	4,60	"
Turquia	População geral	3 363	3,00	Pinar <i>et al.</i> (1976)
Banguecoque (Tailândia)	População geral	697	8,20	Grossman <i>et al.</i> (1975)
Tóquio	Gestantes	5 993	2,30	Okada <i>et al.</i> (1975)
Singapura (China)	Doadores de sangue	2 544	6,42	Simons <i>et al.</i> (1972)
<i>OCEANIA</i>				
Bora Bora	Não especificada	24	4,00	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Ilha Tristão da Cunha	Não especificada	42	0	"
Ilhas Marshall	Famílias	193	4,00	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Ilhas Marshall	População geral	496	6,70	Blumberg <i>et al.</i> (1966)
Austrália	Não especificada	208	6,00	Blumberg <i>et al.</i> (1965)
Austrália	População geral	2 193	6,10	Barret (1976)
Nova Guiné	População geral	836	4,80	Vale <i>et al.</i> (1974)
Ilhas Salomão	População geral	3 653	12,50	Blumberg <i>et al.</i> (1974)
Ilhas Salomão (S.Cruz)	População geral	771	10,50	Mazzur <i>et al.</i> (1976)
Ilhas Salomão	Estudantes	353	13,00	Williams <i>et al.</i> (1976)

Este modelo foi independentemente confirmado, na Itália, por Ceppellini e colaboradores, em 1970 (*apud* Blumberg, 1973). Carbonara *et al.* (1970) e Carbonara (1972), fazendo uma análise de segregação em famílias italianas, que apresentavam alta frequência de portadores do antígeno Austrália, e revisando resultados de estudos genéticos em famílias de portadores encontrados pelo grupo de Blumberg, também encontraram resultados sugerindo que fatores genéticos podem ter papel muito importante na determinação do "estado portador". London (1973), em uma revisão sobre antígeno Austrália, emitiu a hipótese de que, quando um indivíduo é exposto à infecção pelo antígeno Austrália, ele pode tornar-se portador assintomático como resultado de uma interação entre o hospedeiro humano e o agente infeccioso. A natureza dessa relação seria determinada pela constituição genética do hospedeiro e a composição genética do agente.

No Chile, os resultados de um estudo sobre a frequência do antígeno Austrália em famílias de 20 portadores assintomáticos, realizado por Velasco *et al.* (1973), foram compatíveis com a hipótese de um gene autossômico recessivo que predispõe ao estado de portador assintomático.

Em Israel, Alkan *et al.* (1974) encontraram resultados semelhantes; Grossman *et al.* (1975), em Bangkok, na Tailândia, e Piccinino *et al.* (1975), em Nápolis, Itália, sugeriram que fatores genéticos podem ser responsáveis pelo desenvolvimento do "estado portador".



Nem todos os autores, entretanto, encontraram resultados concordantes. Vyas (1974) apresentou evidências contra a hipótese genética, sugerida por Blumberg, quando encontrou uma família onde ambos os pais apresentavam sorologia positiva para o antígeno Austrália e seus três filhos eram negativos, sendo que um deles era positivo para o anticorpo (Anti-Au), indicando que tinha sido exposto ao agente infeccioso.

Stevens e Beasley (1976) encontraram várias famílias com ambos os pais portadores. Dados dessas famílias, quando comparados com os de outras em que a mãe era portadora do antígeno e o pai não, mas tinha sorologia positiva para o anticorpo, parecem incompatíveis com o modelo de herança autossômica recessiva para a predisposição a portador do antígeno Austrália. Esses autores sugerem que o mais importante na determinação do portador assintomático parece ser a "dose" de vírus infeccioso, sugerido pela relação entre antigenemia das crianças e os títulos de fixação de complemento para a reação do antígeno Austrália nas mães.

#### *2.6.2 - Modificação da hipótese genética*

Posteriormente, nos estudos de famílias realizados por Blumberg (1973), os casamentos nos quais um dos pais era positivo para o antígeno Austrália foram considerados separadamente dos casais negativos. Nos cálculos iniciais, as famílias nas quais a mãe era a positiva e o pai negativo foram consideradas juntas com aquelas nas quais o pai era positivo e a mãe negativa; os re-

sultados desses grupos estavam consistentes com a proporção teórica da segregação. Posteriormente, esses casais foram considerados separadamente. Quando a mãe era positiva e o pai negativo, um número maior de descendentes tinha o antígeno do que quando era o pai o portador do antígeno. Esses achados sugerem que a transmissão pode ocorrer diretamente da mãe a seus descendentes. Isto não exclui a hipótese genética mas sugere que duas formas de transmissão vertical pode ocorrer: a) A persistência da infecção controlada por um gene segregando como um caráter mendeliano simples; b) A transmissão materna. Essa transmissão materna tem sido bem documentada quando a mãe tem hepatite durante o período perinatal (Cossart, Hargreaves, e March, 1972; Schweitzer e Spears, 1970; Schweitzer *et al.*, 1972). De acordo com outras publicações, a transmissão materna é rara em mães portadores assintomáticas (Skinhoj *et al.*, 1972; Kukowski *et al.*, 1972; Papaevangelou *et al.* 1974, e Papaevangelou, Hoofnagle e Kremastinou, 1974). Outros pesquisadores encontraram, no entanto, resultados diferentes, pois verificaram vários casos de crianças com sorologia positiva para o antígeno Austrália, cujas mães eram portadoras assintomáticas (Gillespie *et al.*, 1975; Boxall e Davies, 1974; Keys *et al.*, 1971, e Stevens *et al.*, 1975).

#### 2.6.3 - Efeito de outros fatores na presença do antígeno Austrália em portadores assintomáticos.

Grande numero de pesquisas procurou estudar os fato-

res que podem estar influenciando o desenvolvimento do portador assintomático. Apresentamos, a seguir, um resumo do que já é conhecido até agora.

#### 2.6.3.1 - Sexo

Uma correlação entre a frequência do antígeno Austrália e sexo tem sido objeto de muitas pesquisas, algumas com resultados contraditórios. A maioria desses trabalhos descreve preponderância de portadores do sexo masculino, apesar disso, em muitos casos, essas diferenças não foram estatisticamente significantes (Tabela 2). Em Manila (Blumberg *et al.*, 1966) e na Libéria (Mutan-da e Mufson, 1974), foi observado, no entanto, que havia maior número de portadores entre as mulheres. Mazzur e Jones (1976) encontraram maior frequência do antígeno entre homens, mas a proporção de antígeno/anticorpo foi a mesma em ambos os sexos. Esses achados indicam que a maior frequência em homens foi devida à maior possibilidade de infecção do que à maior susceptibilidade do homem ao estado de portador assintomático.

#### 2.6.3.2 - Idade

A distribuição de idade entre os portadores do antígeno Austrália tem sido estudada em diversas populações. Muitos pesquisadores encontraram prevalência maior entre os grupos mais jovens, com idade entre 18 e 40 anos; a prevalência mostrava-se me-

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DO ANTÍGENO AUSTRÁLIA POR SEXO EM INDIVÍDUOS CLINICAMENTE NORMAIS

POPULAÇÃO	HOMENS		MULHERES		TOTAL		AUTOR
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Ilhas Marshall	243	7,8	226	6,2	469	7,0	Blumberg <i>et al.</i> (1966)
Cebu (Filipinas)	430	6,3	334	3,0	664	4,8	"
Manila (Filipinas)	138	4,3	59	5,1	197	4,6	"
Cashinaua (Peru)	45	22,2	44	13,6	89	18,0	"
Quênia (Nairob)	1 107	6,5	1 488	4,0	2 595	5,1	Bagshawe <i>et al.</i> (1973)
Grécia	4 674	3,5	361	1,1	5 035	3,3	Hadziyannis <i>et al.</i> (1972)
Quênia	43	18,6	22	9,1	65	15,3	Mutanda <i>et al.</i> (1974)
Rodésia	33	9,1	71	8,4	104	8,7	"
Libéria	57	0	51	13,7	108	6,4	"
Tailândia	297	9,8	400	7,0	697	8,2	Grossman <i>et al.</i> (1975)
Israel	54 313	1,3	9 695	0,5	64 008	1,2	Bar Shany <i>et al.</i> (1975)
Ilhas Salomão (S.Cruz)	403	12,4	368	8,4	771	10,5	Mazzur e Jones (1976)
Puglia (Itália)	1 983	6,3	1 200	3,5	3 182	5,2	De Stasio <i>et al.</i> (1976)
Ilhas Salomão	1 853	12,9	1 800	12,1	3 653	12,5	Blumberg <i>et al.</i> (1974)
Ilhas Salomão	284	14,4	69	7,2	353	13,0	Williams e Mazzur (1976)
Catânia (Itália)	252	2,3	200	0,5	452	1,5	Mauro e Mauro (1976)
Ibadan (Nigéria)	354	4,2	361	4,2	715	4,2	Francis (1975)
Polinésia	597	1,3	550	0,5	1 147	0,9	Sutnick <i>et al.</i> (1972)
Novas Hebridas	597	10,2	394	4,8	991	8,1	"
Nova Cadedônia	518	2,5	444	1,6	962	2,1	"

POPULAÇÃO	HOMENS		MULHERES		TOTAL		AUTOR
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Índia (Sul)	116	4,3	135	0	251	2,2	Sutnick <i>et al.</i> (1972)
Nova Guiné	532	3,0	287	1,7	819	2,6	"
Micronésia	330	3,9	292	2,1	622	3,1	"
Surinam	310	2,2	320	1,5	630	1,9	"
Ilhas Salomão	127	5,5	160	2,5	287	3,8	"

nor entre os indivíduos bem jovens e entre aqueles com idade mais avançada. Entre essas pesquisas, podemos citar as de Bar Shany e Naggan (1976), Szmunness *et al.* (1975), Hadziyannis *et al.* (1972), De Stásio *et al.* (1976), Feinman *et al.* (1975) e Diebolt *et al.* (1973); revisão em Diebolt e Linhard (1974). As diferenças observadas nem sempre eram significativas estatisticamente. Outros trabalhos mostram resultados diferentes, verificando-se maior frequência do antígeno entre os indivíduos bem mais jovens (Carbonara *et al.*, 1970; Blumberg *et al.*, 1974; Bagshawe e Nganda, 1973, e Diebolt, Baylet e Linhard, 1975). Barret (1976) encontrou maior frequência nos grupos de idade entre 41 e 50 anos, e Grossman *et al.* (1975) no grupo com idade superior a 60 anos.

#### 2.6.3.3 - Raça

Os resultados obtidos até agora têm confirmado os relatos originais de Blumberg e colaboradores de que a prevalência do antígeno Austrália é mais alta em população adulta normal em regiões tropicais, quando comparada com regiões temperadas. Além disso, essa associação parece estar relacionada também com a origem étnica do portador. A Tabela 3 resume os achados de vários pesquisadores. Em Nova Iorque, Szmunness *et al.* (1975) encontraram frequência significativamente mais elevada entre os doadores de sangue não caucasóides quando comparados com os caucasóides. Em estudo de famílias de portadores do antígeno Austrália, Szmunness *et al.* (1973) observaram que esse antígeno era, em valores nominais, mais frequente

TABELA 3. DISTRIBUIÇÃO DO ANTÍGENO AUSTRÁLIA POR RAÇA EM POPULAÇÕES SADIAS

LOCAL	RAÇA	Nº TESTADO	%	AUTOR
Nova Iorque (Famí.de portadores)	Branços	269	5,2	Szmunness <i>et al.</i> (1973)
Nova Iorque (Famí.de portadores)	Negros	89	10,5	"
Nova Iorque (Doadores de sangue)	Caucasóides	59 652	0,12	Szmunness <i>et al.</i> (1975)
Nova Iorque (Doadores de sangue)	Negros	5 837	0,54	"
Nova Iorque (Doadores de sangue)	Mongóis	518	2,31	"
Panamá	Índios Chacô	386	0,51	Peters <i>et al.</i> (1973)
Panamá	Índios Cuna	538	0	"
Panamá (Costa do Atlântico)	Índios Guayami	241	8,3	"
Panamá (Costa do Pacífico)	Índios Guayami	707	3,0	"
Panamá	Mestiços*	2 485	0,6	"
Panamá	Negros	261	1,5	"
Chile	Branços	3 543	0,36	Velasco <i>et al.</i> (1973)
Chile	Índios	440	0	"
Chile (Ilha da Páscoa)	Polinésios	169	0	"
Singapura	Chireses	1 627	8,17	Simons <i>et al.</i> (1972)
Singapura	Malaios	444	4,73	"
Singapura	Indianos	246	2,85	"
Brasil (Sul)	Branços	275	0	Salzano e Blumberg (1970)
Brasil (Sul)	Mulatos	240	0,4	" "
Brasil (Sul)	Negros	118	1,6	" "
Várias populações do Pacífico	Polinésios	1 652	1,3	Blumberg <i>et al.</i> (1974)

LOCAL	RAÇA	Nº TESTADO	%	AUTOR
Várias populações do Pacífico	Micronésios	860	6,2	Blumberg <i>et al.</i> (1974)
Várias populações do Pacífico	Melanésios	6 190	9,4	"
Várias populações do Pacífico	Aborígenes aus- tralianos	1 137	3,1	"
Várias populações do Pacífico	Asiáticos **	2 792	3,1	"
África (Vários países)	Negros	13 329	9,23	Diebolt e Linhard (1974)

\* (Mestiços=miscigenação de espanhóis e índios)

\*\* (Asiáticos=japoneses e filipinos)



entre os negros (10,5%) do que entre os brancos (5,2%), no entanto, esta diferença não era estatisticamente significativa.

No Panamá, Peters *et al.* (1973) encontraram diferenças na distribuição do antígeno Austrália entre os indígenas, mestiços e negros, sendo significativamente mais freqüente nos primeiros. No Chile, no entanto, Velasco *et al.* (1973) comparando a prevalência desse antígeno entre índios, brancos e polinésios, não encontraram diferenças estatisticamente significantes. Em Singapura, Simons *et al.* (1972) verificaram freqüência significativamente maior entre os chineses (8,17%) quando comparada com malaaios (4,73%) e indianos (2,85%). Numa revisão, Blumberg *et al.* (1974) encontraram maior freqüência entre os malanêsios (9,4%) quando comparados com polinésios (1,3%), micronêsios (6,2%), aborígenes (4,0%) e asiáticos (3,1%), sendo as diferenças observadas entre esses grupos altamente significantes.

Reunindo os resultados pertinentes à incidência do antígeno Austrália num total de 17 países da África Negra, Diebolt e Linhard (1974) verificaram que, em geral, a freqüência entre os negros era muito elevada, com média de 9,23%.

No Brasil, em estudo realizado no sul do país, por Salzano e Blumberg (1970), comparando-se a distribuição desse antígeno entre brancos, mulatos e negros, foi verificada maior freqüência, em valores nominais, entre os últimos, apesar de não haver diferenças significantes entre eles.

Concluindo, tudo leva a crer que freqüência do antígeno Austrália entre os indivíduos de raça negra seja, em geral, mais alta quando comparada com brancos e amarelos. Segundo Blumberg *et al.* (1974) isto pode ser resultado de uma alta freqüência do gene para a susceptibilidade neste grupo (se a hipótese genética for correta), ou de fatores ambientais, ou ambos.

#### 2.6.3.4 - Grupos sanguíneos ABO e Rh

Uma associação entre a freqüência do antígeno Austrália e a distribuição dos grupos sanguíneos ABO e Rh tem sido investigada por vários grupos de pesquisadores. Os resultados obtidos são contraditórios. Hadziyannis *et al.* (1972) observaram um excesso de indivíduos do grupo A e uma deficiência de O entre os portadores do antígeno Austrália. Arndt-Hanser *et al.* (1974) também encontraram resultados semelhantes. Dados de outros pesquisadores não confirmaram, no entanto, esses achados, pois não encontraram diferenças significantes na distribuição do antígeno Austrália entre os diferentes grupos sanguíneos ABO. Entre estes, estão os trabalhos de Szmuness, Prince e Cherubin (1975), Szmuness *et al.* (1975), Moore, Campling e Hart (1975), Vale *et al.* (1974) e Rundle, Atkin e Sudell (1975).

A freqüência do antígeno Austrália também parece não estar relacionada com os grupos sanguíneos Rh. Szmuness, Prince e Cherubin (1971), Szmuness *et al.* (1975) e Moore, Campling e Hart

(1975) não encontraram diferença significativa na distribuição dos grupos Rh positivos e Rh negativos entre os portadores do antígeno Austrália.

*2.6.3.5 - Resposta imunológica do portador do antígeno Austrália*

Recentemente, numa revisão sobre antígeno Austrália, Howard e Burrell (1976) apresentaram dados relativos ao estudo da resposta imunológica dos indivíduos portadores assintomáticos. Foi verificado que o antígeno Austrália é mais comum em pacientes com leucemia linfocítica, síndrome de Down, lepra lepromatosa, doenças renais crônicas submetidos a tratamento de hemodiálises e em pacientes que sofreram transplantes de órgãos, sob a ação de imunossupressores. Verificaram também que portadores assintomáticos mostraram falha na resposta imune celular, quando comparados com pacientes com hepatite B e convalescentes, em quem imunidade celular podia ser demonstrada. Além disso, os portadores assintomáticos, quando imunizados com diferentes antígenos, podem apresentar um decréscimo da resposta humoral na síntese de anticorpos. Esses achados sugerem que o desenvolvimento do estado portador pode resultar, possivelmente, de uma infecção do vírus da hepatite B onde uma inadequada resposta imune especificamente contra o antígeno Austrália está presente no hospedeiro.

#### 2.6.3.6 - *Procedência urbana e rural*

Vários autores têm estudado e comparado a taxa de prevalência do antígeno Austrália em populações rurais e urbanas. Cazal e Robinet-Lévy (1972), na França, observaram que a prevalência do antígeno Austrália era mais baixa nas zonas rurais do que nas áreas urbanas. Willians, na Nigéria, em 1972 (*apud* Diebolt e Linhard, 1974) e Nooman *et al.* (1974), no Egito, também encontraram resultados semelhantes. Dados contraditórios foram obtidos, no entanto, em pesquisas realizadas em Quênia: Bagshawe e Nganda (1973), comparando a frequência do antígeno Austrália em uma comunidade rural (5,1%) com os resultados obtidos por Parker, em 1971, em doadores de sangue que residiam na área urbana (6,6%), verificaram que a frequência de indivíduos positivos para o antígeno era estatisticamente semelhante nas duas áreas; se bem que as séries estudadas eram pequenas.

### 3 - OBJETIVOS DO TRABALHO

O principal objetivo do presente trabalho é determinar a freqüência do antígeno Austrália em indivíduos aparentemente sadios da população de Salvador e de Aracaju, procurando observar se a presença desse antígeno está relacionada com:

- a) Marcadores genéticos: grupos sanguíneos ABO e Rh.
- b) Características biológicas do portador: sexo, idade e raça.
- c) Características ambientais: procedência urbana e rural e reação imunológica para doença de Chagas.

#### *Justificativas:*

1º) - Os fatores que determinam o aparecimento de portadores assintomáticos ainda não estão bem estabelecidos.

2º) - Os portadores assintomáticos do antígeno Austrália são muitos freqüentes em regiões tropicais e entre indivíduos de raça negra. No Brasil, por exemplo, Salzano e Blumberg (1970) verificaram freqüência maior entre os negros, 1,6% (2/118), do que entre os brancos, 0% (0/275), e um valor intermediário, 0,4%

(1/240), entre os mulatos. Essas diferenças não são, no entanto, significantes. Todavia, a série estudada era muito pequena. Além desse trabalho, não há, na literatura nacional e estrangeira, nenhum outro que tenha estudado, em uma mesma população miscigenada, o efeito da mistura racial de negróides com caucasóides sobre a presença do antígeno Austrália. Considerando que a população do Nordeste oferece as vantagens de ser tropical e miscigenada (Salzano e Freire-Maia, 1967) e reconhecendo a importância dessas características no estado atual de conhecimentos sobre fatores determinantes do antígeno Austrália, resolvemos desenvolver o presente trabalho com o fim de responder aos três itens (a, b e c) acima referidos.

3º) - Muitos pesquisadores têm procurado uma associação entre o antígeno Austrália e a distribuição dos grupos sanguíneos ABO e Ph, na tentativa de explicar o aparecimento de portadores assintomáticos desse antígeno; os resultados desses estudos são, no entanto, contraditórios.

4º) - Na população da Bahia e de Sergipe, a doença de Chagas é endêmica. Há, na literatura, estudos procurando uma possível transmissão do antígeno Austrália através de picadas de insetos hematófagos, para explicar a alta prevalência de portadores deste antígeno em regiões tropicais. Considerando que os indivíduos com imunologia positiva para doença de Chagas foram, com certeza, picados por insetos hematófagos, resolvemos investigar a frequência de portadores assintomáticos do antígeno Austrália entre os chagásicos.

#### 4 - MATERIAL E MÉTODOS

##### 4.1 - Caracterização da amostra

No presente trabalho, estudamos indivíduos sadios de três amostras da população miscigenada da Bahia e Sergipe:

*Amostra A.* Constituída de 1 000 mulheres da Maternidade de Tsylla Balbino, em Salvador, Ba. Esta é uma maternidade para indigentes, mantida pelo Governo Federal, para onde se dirigem elementos da classe mais pobre de Salvador.

De cada mulher, depois do parto, eram coletados 5ml de sangue através de punção venosa. O sangue era colhido sem anticoagulante e mantido à temperatura ambiente até a separação do soro. Depois de separado, o soro era mantido a uma temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , até a hora do teste para a determinação do antígeno Austrália, durante período não superior a 72 horas. Após a coleta de sangue, cada mulher respondia a um questionário, segundo modelo em apêndice, para completar os seguintes dados:

- a) Nome, endereço e procedência.
- b) Raça, sexo e idade.

c) Consangüinidade entre os pais e história reprodutiva.

d) História de hepatite, icterícia e transfusão de sangue nos últimos 6 meses.

A classificação racial foi feita com base na cor da pele e nas características da face e dos cabelos. Foram considerados 5 grupos: *branco* (B), *mulato claro* (MC), *mulato médio* (MM), *mulato escuro* (ME) e *preto* (P), utilizando a classificação de Krieger *et al.* (1965), modificada por Azevêdo (1975).

Para a definição de procedência urbana e rural, adotaram-se os seguintes critérios: era considerado de procedência urbana o indivíduo que morasse em área urbana, pelo menos há um ano, mesmo que tivesse nascido e sido criado em zona rural; de procedência rural, considerava-se o indivíduo que tivesse nascido e sido criado em zona rural e estivesse morando em área urbana há menos de um ano, na época em que foi averiguado.

Amostra B. Composta por 1512 doadores de sangue da COLSAN (Coleta de Sangue da Bahia), em Salvador. Eram doadores voluntários, pertencentes, principalmente, às classes sócio-econômicas média e baixa.

As amostra de soro de cada doador, para a pesquisa do antígeno Austrália, eram enviadas, à temperatura ambiente, diariamente, pela COLSAN, para o Laboratório de Genética Médica onde eram estocadas a -20°C, até serem testadas dentro de período não superior a uma semana.



De cada doador foram obtidos os seguintes dados (ver modelo de ficha no apêndice), através do exame de suas fichas de registro no banco de sangue:

- a) Nome, endereço e profissão
- b) Raça, sexo e idade
- c) Anamnese e exame físico
- d) Grupos sanguíneos ABO, Rh e reação para doença de Chagas.

*Amostra C.* Constituída de 930 doadores de sangue de dois bancos de sangue de Aracaju: Hospital Cirurgia (730 doadores) e Hospital Santa Izabel (200 doadores). Todos eles eram doadores remunerados e de baixo nível sócio-econômico.

As amostras de soro de cada doador eram enviadas pelos bancos de sangue, diariamente, ao Laboratório de Genética do Instituto de Biologia da UFS, onde eram mantidas em refrigerador, à temperatura de 2-6°C, até serem testadas para pesquisa do antígeno Austrália, em período não superior a 72 horas.

De cada doador foram obtidos os seguintes dados (ver ficha em apêndice) através de exame de suas fichas de registro nos bancos de sangue:

- a) Nome, endereço, profissão
- b) Raça, sexo e idade
- c) Anamnese e exame físico
- d) Grupos sanguíneos ABO e Rh
- e) Teste para doença de Chagas (com exceção do grupo do Hospital Santa Isabel).

## 4.2 - Técnicas utilizadas

### 4.2.1 - Determinação do antígeno Austrália

Para determinação do antígeno Austrália utilizamos a hemaglutinação passiva reversa (Hepanosticon) técnica desenvolvida por Schuurs e Kacaki (1974). A reação com Hepanosticon se baseia na aglutinação de eritrócitos de carneiro estabilizados com formalina e sensibilizados com a fração gamaglobulina do antisoro de carneiro, contra o antígeno Austrália (HBAg). Tais eritrócitos são aglutinados pela presença do antígeno Austrália contido em amostra de soro e plasma. Em geral, esse tipo de reação, quando os eritrócitos são sensibilizados com o antígeno, é chamada de hemaglutinação passiva. Uma vez que, em Hepanosticon, os eritrócitos são revestidos com o anticorpo, o princípio do teste foi denominado de hemaglutinação reversa.

Os testes eram realizados do seguinte modo:

1º) - Cada tubo de reagente (para 20 testes) era dissolvido em 10,5 ml de solução salina; 0,5ml desta suspensão era colocada em cada um dos tubos de sedimentação.

2º) - Em cada tubo contendo 0,5ml da suspensão, era colocado 0,01ml do soro a ser testado.

3º) - Os tubos eram colocados em suporte apropriado (estante) e agitados até se obter uma solução homogênea (15-30 segundos).

4º) - Em seguida, os tubos eram deixados na estante, em local livre de vibração, à temperatura ambiente. Depois de 3

horas, era feita a leitura, com ajuda do espelho da base da estante.

Para evitar reações falso-positivas, cada amostra positiva era novamente testada, utilizando-se o absorvente Hepanosticon, que consta dos mesmos eritrócitos usados no reagente Hepanosticon, porém revestidos com uma fração gamaglobulina não conter do anticorpos contra o antígeno Austrália.

O procedimento do teste de absorção era o seguinte:

1º) - Cada tubo de absorvente (para 2 testes) era dissolvido em 10ml de NaCl 0,9%. Depois de obtida uma solução homogênea, 5 ml desta suspensão era transferida para tubos de centrífuga e centrifugada por 5 minutos a 1.200 rpm.

2º) - Ao sedimento era adicionado 0,01 ml da amostra a ser absorvida e, em seguida, era adicionado 0,1 ml de salina e agitado o tubo para homogeneizar.

3º) - Os tubos eram mantidos sem tampa, por uma hora, em banho-maria a 37°C e agitados aos 30 e 60 minutos. Em seguida, eram tampados e colocados na geladeira (2-8°C) e aí mantidos por 16 a 20 horas.

4º) - A cada tubo, eram adicionados 0,3 ml de NaCl 0,9% e feita a centrifugação por 15 minutos a 1.200 rpm.

5º) - O sobrenadante era transferido para tubo de sedimentação (de leitura).

6º) - A este sobrenadante era acrescentado 0,1 ml de reagente. (Este reagente consta de 1 tubo de reagente Hepanosticon

dissolvido em 2,1 ml de solução salina).

79] - Os tubos, depois de agitados, eram deixados na estante, em temperatura ambiente. Depois de 3 horas, era feita a leitura.

Em cada bateria de testes, utilizamos um soro positivo como controle. Este soro controle foi devidamente identificado como positivo e confirmado por radioimunoensaio no Laboratório de Gastroenterologia do Hospital Prof. Edgard Santos, em Salvador. Após as determinações iniciais, usamos como controle soros positivos de nossos portadores do antígeno Austrália.

#### *4.2.2 - Classificação dos grupos sanguíneos*

##### *ABO e Rh.*

De acordo com as informações obtidas nos bancos de sangue onde foram realizados esses testes (tanto em Salvador como em Aracaju), o método utilizado para a classificação dos grupos sanguíneos ABO e Rh foi o teste de lâmina.

#### *4.2.3 - Determinação da doença de Chagas*

Os testes foram realizados pelo banco de sangue COLSAN e pelo banco de sangue do Hospital Cirurgia. Em ambos, inicialmente fazia-se uma triagem dos doadores com a técnica do Chagas-látex; os soros considerados reagentes para doença de Chagas eram submetidos ao teste da reação de Machado Guerreiro.

## 5 - RESULTADOS

### 5.1 - *Frequência do antígeno Austrália nas três amostras.*

Três mil quatrocentos e quarenta e dois indivíduos sadios foram estudados relativamente à presença ou não do antígeno Austrália. Destes, 55 (1,59%) eram positivos. Na amostra A, constituída de 1 000 mulheres da Maternidade Tsylla Balbino, havia 12 com sorologia positiva (1,20%). A amostra B, formada por 1 512 doadores de sangue voluntários, do sexo masculino, da COLSAN, apresentou 24 positivos (1,58%). Na amostra C, composta por 930 doadores de sangue remunerados, do sexo masculino, de Aracaju, havia 19 positivos (2,04%). Comparando as frequências observadas nas 3 amostras, o teste de qui quadrado não mostrou diferença significativa ( $\chi^2_2=2,20$ ;  $P > 0,25$ ; Tabela 4). Como não houve diferença significativa entre os 3 grupos estudados, resolvemos reuni-los em um único grupo para melhor análise da frequência do antígeno Austrália em função das diversas variáveis que veremos a seguir.

### 5.2 - *Sexo*

TABELA 4. Distribuição do antígeno Austrália em três amostras da população dos Estados da Bahia e Sergipe (MTB, COLSAN e ARACAJU)

AMOSTRAS	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº		Nº		Nº
MTB	12	1,20	988		1 000
COLSAN	24	1,58	1 488		1 512
ARACAJU	19	2,04	911		930
TOTAL	55	1,59	3 387		3 442

MTB = Maternidade Tsylla Balbino (Salvador)

COLSAN = Coleta de Sangue da Bahia (Salvador)

ARACAJU = Bancos de Sangue do Hospital Cirurgia e do Hospital Santa Izabel.  
(Aracaju).

$$\chi^2_2 = 2,20; P > 0,25.$$

A distribuição da freqüência do antígeno Austrália por sexo pode ser encontrada na Tabela 5. Verificamos freqüência de 1,20% (12/1000) entre as mulheres e 1,76% (43/2442) entre os homens. Essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2_1 = 1,09$ ;  $P > 0,25$ ).

### 5.3 - Idade

De acordo com os dados apresentados nas Tabelas 6 e 7 o antígeno foi, em valores nominais, mais freqüente entre o grupo com idade inferior a 40 anos, 1,7% (55/3241) quando comparado com o grupo com idade superior a 40 anos, 0% (0/146). Entretanto, estatisticamente, a diferença não foi significativa ( $\chi^2_1 = 1,53$ ;  $P > 0,10$ ).

Quando dividimos a amostra em quatro grupos, verificamos que a freqüência maior foi observada no grupo com idade de 21-30 anos, apesar das diferenças não serem estatisticamente significantes ( $\chi^2_3 = 3,71$ ;  $P > 0,25$ ).

### 5.4 - Raça

Na amostra A, quanto à raça, as mulheres foram classificadas em 5 grupos: *branco*, *mulato claro*, *mulato médio*, *mulato escuro* e *preto*. Nas amostras B e C os doadores de sangue eram classificados em *brancos*, *pardos* e *pretos*. Para uniformizar a amostra para o estudo do efeito da raça na presença do antígeno Austrália,

TABELA 5. Distribuição do antígeno Austrália por sexo, em três amostras da população dos Estados da Bahia e Sergipe (MTB, COLSAN e ARACAJU)

SEXO	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº	%	Nº		Nº
MASCULINO	43	1,76	2 399		2 442
FEMININO	12	1,20	988		1 000
TOTAL	55	1,59	3 387		3 442

MTB = Maternidade Tsylla Ealbino (Salvador)

COLSAN = Coleta de Sangue da Bahia (Salvador)

ARACAJU = Bancos de Sangue do Hospital Cirurgia e Hospital Santa Izabel  
(Aracaju)

$$\chi^2_2 = 1,09; P > 0,25.$$



*TABELA 6. Distribuição do antígeno Austrália por faixa etária em três amostras da população dos Estados da Bahia e Sergipe (MTB, COLSAN e ARACAJU)*

FAIXA ETÁRIA	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº		Nº		Nº
11 - 40	55	1,7	3 241		3 296
> 40	0	0	146		146
TOTAL	55	1,6	3 387		3 442

$$\chi^2_2 = 1,53; P > 0,10.$$

TABELA 7. Distribuição do antígeno Austrália por faixa etária em três amostras da população da Bahia e Sergipe (MTB, COLSAN e ARACAJU)

FAIXA ETÁRIA	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº	%	Nº		Nº
11 - 20	24	1,40	1 682		1 706
21 - 30	25	1,98	1 237		1 262
31 - 40	6	1,73	339		345
>40	0	0	129		129
TOTAL	55	1,59	3 387		3 442

$$\chi^2_2 = 3,709; P > 0,25.$$

denominamos esses três últimos grupos de *claro*, *médio* e *escuro* e reunimos, na amostra A, os grupos *branco* e *mulato claro* em um único grupo, *claro*; *mulato médio*, em um grupo *médio*; e *mulato escuro* e *preto* num único grupo, *escuro*. Antes, porém, de reunir os grupos *branco* e *mulato claro* em um só grupo, (*claro*), fizemos um teste de qui quadrado, que não mostrou diferença significativa entre eles ( $\chi^2_1 = 0,09$ ;  $P > 0,75$ ). Também entre os grupos *mulato escuro* e *preto* não houve diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2_1 = 0,69$ ;  $P > 0,25$ ), sendo possível, portanto, reuni-los em um só grupo (*escuro*).

Na Tabela 8 apresentamos os resultados obtidos quanto à frequência do antígeno Austrália em função do grupo racial. Verificamos que o antígeno é mais freqüente entre os indivíduos classificados como *escuros*, 1,96% (14/711), do que entre os *médios*, 1,91% (37/1935), e os *claros*, 0,50% (4/796). O teste de qui quadrado mostrou que essas diferenças são estatisticamente significantes ( $\chi^2_2 = 7,91$ ;  $P < 0,02$ ).

#### 5.5 - Grupos sanguíneos ABO e Rh

Os grupos sanguíneos ABO foram estudados nas amostras B e C, constituídas de 2 442 doadores de sangue.

A Tabela 9 mostra a distribuição do antígeno Austrália nos quatro grupos sanguíneos do sistema ABO. As diferenças não são estatisticamente significantes ( $\chi^2_3 = 2,75$ ;  $P > 0,20$ ).

Como foi observado efeito de raça na distribuição do

TABELA 8. Distribuição do antígeno Austrália por sub-grupos raciais em três amostras da população de Salvador e Aracaju (MTB, COLSAN e ARACAJU)

SUB-GRUPO RACIAL	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº	%	Nº		Nº
CLAROS	4	0,50	792		796
MÉDIOS	37	1,91	1 898		1 935
ESCUROS	14	1,96	697		711
TOTAL	55	1,59	3 387		3 442

$$\chi^2_2 = 7,91; P < 0,02.$$

TABELA 9. Distribuição do antígeno Austrália por grupos sanguíneos ABO em duas amostras de populações dos Estados da Bahia e Sergipe (COLSAN e ARACAJU).

GRUPOS SANGUÍNEOS	AU POSITIVO	AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº		Nº	Nº
A	9	1,17	760	769
B	2	0,67	293	295
AB	2	3,44	56	58
O	30	2,27	1 290	1 320
TOTAL	43	1,76	2 399	2 442

$$\chi^2_3 = 2,75; P > 0,20.$$

antígeno Austrália, sendo mais freqüente nos grupos com maior componente negróide, analisamos a freqüência do antígeno em função dos grupos sanguíneos do sistema ABO dentro do grupo racial mais negróide, isto é, *médio e escuro*. Também aí, as diferenças entre as freqüências do antígeno Austrália não foram estatisticamente significantes ( $\chi^2_3 = 5,23$ ;  $P > 0,10$ ).

Para verificar se a amostra estudada era representativa da população investigada, uma vez que a pesquisa foi realizada em bancos de sangue, comparamos as freqüências dos grupos sanguíneos ABO observados por nós na COLSAN, em Salvador, com as obtidas em estudo realizado por Ferreira, Souza e Azevêdo (1973), na população de Salvador. O teste de qui quadrado não mostrou diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2_3 = 0,01$ ;  $P > 0,90$ ; Tabela 10).

Na Tabela 11, comparamos a distribuição do antígeno Austrália entre os doadores de sangue Rh positivos e Rh negativos. Entre os doadores Rh positivos, o antígeno ocorreu com freqüência de 1,6% (34/2043), enquanto que entre os Rh negativos a freqüência foi de 1,0% (2/199). As diferenças observadas não são significantes estatisticamente ( $\chi^2_1 = 0,17$ ;  $P > 0,50$ ).

#### 5.6 - Doença de Chagas

A determinação da doença de Chagas foi realizada nas amostras de Aracaju e COLSAN. Em um total de 2 238 indivíduos testados, 113 eram positivos para a doença de Chagas. Entre estes po-

TABELA 10. Distribuição dos grupos sanguíneos ABO em Salvador. Resultados da pesquisa de Ferreira et al. (1973) e do presente trabalho.

GRUPOS SANGUÍNEOS	Ferreira et al. (1973)		Presente trabalho	
	Nº	%	Nº	Nº
A	3 110	33,12	501	33,13
B	1 237	13,17	200	13,22
AB	320	3,41	51	3,37
O	4 724	50,30	760	50,26
TOTAL	9 391		1 512	

$$\chi^2_3 = 0,01; P > 0,90.$$

TABELA 11. Distribuição do antígeno Austrália por grupo sanguíneo do sistema Rh em duas amostras das populações dos Estados da Bahia e Sergipe (COLSAN e ARACAJU).

GRUPOS SANGUÍNEOS	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº	%	Nº		Nº
Rh negativo	2	1,0	197		199
Rh positivo	34	1,6	2 009		2 043
TOTAL	36	1,6	2 206		2 242

$$\chi^2_1 = 0,17; P > 0,50.$$



sitivos, a freqüência do antígeno Austrália foi de 2,58% (3/116), enquanto que, entre os negativos, foi de 1,55% (33/2122). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2_1 = 0,23; P > 0,50$ ; Tabela 12).

#### 5.7 - *Procedência urbana e rural.*

Na Tabela 13, observamos a distribuição do antígeno Austrália em mulheres da MTB, de acordo com a procedência urbana e rural. Verificamos que apesar do antígeno ser, em valores nominais, mais freqüente entre as mulheres de procedência urbana, 1,27% (11/864), do que entre aquelas de procedência rural, 0,73% (1/136), o teste de qui quadrado mostrou que essas diferenças não são estatisticamente significantes ( $\chi^2_1 = 0,01; P > 0,90$ ).

*TABELA 12. Distribuição do antígeno Austrália entre portadores e não portadores de reação imunológica para a doença de Chagas.*

INDIVÍDUOS	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº	%	Nº		Nº
CHAGAS-POSITIVO	3	2,58	113		116
CHAGAS-NEGATIVO	33	1,55	2 089		2 122
TOTAL	36	1,60	2 202		2 238

$$\chi^2_1 = 0,23; P > 0,50.$$

*TABELA 13. Distribuição do antígeno Austrália de acordo com a procedência urbana e rural (MTB).*

PROCEDÊNCIA	AU POSITIVO		AU NEGATIVO		TOTAL
	Nº	%	Nº	Nº	Nº
URBANA	11	1,27	853		864
RURAL	1	0,73	135		136
TOTAL	12	1,20	988		1 000

$$\chi^2_1 = 0,01; P > 0,90.$$

## 6 - DISCUSSÃO

A frequência do antígeno Austrália (1,59%) na amostra geral das populações investigadas (Salvador e Aracaju) é comparável às encontradas por outros autores em algumas regiões tropicais. Aqui no Brasil, Lyra (1975), estudando 600 doadores de sangue da COLSAN (banco de sangue onde coletamos a nossa amostra A), em Salvador, encontrou positividade do antígeno Austrália de 1,33%. Verificamos que os nossos resultados (1,59%) são semelhantes a esses, mesmo tendo sido empregados métodos diferentes. ( $\chi^2_1 = 0,23; P > 0,50$ ). Quando comparamos os nossos resultados com os encontrados no sul do país, verificamos que o antígeno Austrália é mais freqüente na população do Nordeste. Salzano e Blumberg (1970) encontraram uma frequência de 0,5% em Porto Alegre e Guimarães (1973) 0,6% em doadores de sangue em São Paulo. ( $\chi^2_2 = 7,42; P < 0,02$ ).

Essas diferenças podem ser decorrentes 1) do método empregado ou 2) de características inerentes às populações. Quanto ao método, os autores do sul utilizaram a eletroforese cruzada, menos sensível do que o método utilizado por nós. No entanto, somen-

te a diferença da sensibilidade do método não explica estes resultados, pois, em estudos de doadores do mesmo banco de sangue, com estes dois métodos, não observamos diferenças na frequência do antígeno Austrália, como podemos observar em nossos resultados e nos de Lyra (1975). Parece mais provável que essas diferenças sejam decorrentes de diferenças nas populações estudadas. Resta saber se essas diferenças entre as populações são provenientes de fatores ambientais ou genéticos. Quanto aos primeiros, pode ser que em nossa população investigada, como os indivíduos possuem um nível sócio-econômico muito baixo, as chances de contaminação sejam maiores do que nas do sul. Entretanto, isto é apenas uma suposição, uma vez que não temos informação sobre a situação sócio-econômica dos indivíduos estudados por Salzano e Blumberg (1970) e por Guimarães (1973), mesmo sabendo que a amostra deste último era constituída por doadores de sangue. Achamos mais provável que sejam fatores genéticos que estejam atuando, pois verificamos efeito de raça na distribuição do antígeno Austrália, sendo que este efeito parece ter base biológica. (Este assunto será melhor discutido quando falarmos sobre raça).

No presente trabalho, existe uma leve sugestão de maior frequência de portadores do antígeno Austrália entre os homens do que entre as mulheres. Apesar desta diferença não ter sido estatisticamente significativa, talvez devido ao tamanho da amostra, nossos dados concordam com a maioria dos de Blumberg *et al.* (1974), que, estudando 13 populações, verificaram que o antígeno era mais

freqüente entre os homens em 9 populações, e entre as mulheres em 4; e no total, havia, em valores nominais, uma maior freqüência de portadores entre os homens do que entre as mulheres; a diferença não foi estatisticamente significativa. Por outro lado, Szmuness *et al.* (1975) e Bar Shany e Naggan (1976) observaram um excesso de homens entre os portadores do antígeno Austrália e propuseram algumas hipóteses na tentativa de explicar os seus achados:

1) Os homens podem ter uma resposta imune diferente das mulheres. O anticorpo contra a antígeno Austrália forma-se menos freqüentemente entre os homens.

2) Os homens são, por motivos culturais, mais expostos ao agente infeccioso, tendo, portanto, maior chance de contaminação do que as mulheres.

3) Os homens têm uma deficiência imunológica ligada ao sexo na síntese de imunoglobulina ou na resposta imune celular.

A primeira hipótese não pôde ser confirmada pelos achados de Grossman *et al.* (1975), que encontraram maior freqüência do anticorpo entre os homens, nem por Mazzur e Jones (1976), que encontraram igual susceptibilidade de homens e mulheres ao estado de portador do antígeno, uma vez que a relação antígeno/anticorpo era a mesma para homens e mulheres. Quanto à última hipótese, não encontramos, na literatura, nenhum trabalho que a confirmasse. Diante disto, achamos preferível adotar, como hipótese de trabalho, a segunda acima referida: que as diferenças sejam devidas a fatores culturais.

Com relação à idade, a maior frequência de portadores do antígeno Austrália que observamos foi entre os indivíduos com 21-30 anos, e um declínio com o aumento da idade, estando ausente depois dos 40 anos. Apesar dessas diferenças não terem sido significantes estatisticamente, os resultados estão na direção dos observados por vários outros pesquisadores. A faixa etária na qual ocorre maior frequência do antígeno varia um pouco entre os diferentes autores; há no entanto, uma concordância entre eles no que se refere ao declínio da frequência do antígeno com o aumento da idade. Szmuness *et al.* (1975) verificaram que o antígeno Austrália era significativamente mais freqüente na faixa dos 20-39 anos e declinava a partir dos 40 anos. Bar Shany e Naggan (1976) observaram frequência mais alta entre os jovens de 18 a 21 anos e um declínio gradual com o aumento da idade; essas diferenças eram significantes entre os homens mas não entre as mulheres. Os trabalhos de De Stasio *et al.* (1976) mostraram que o antígeno Austrália era mais freqüente na primeira metade da vida, 18-40 anos, do que entre 40-65 anos. Essas diferenças também foram significantes entre os homens mas não entre as mulheres. Blumberg *et al.* (1974) também verificaram um declínio da frequência do antígeno com o aumento da idade. Esses autores, tentando dar uma explicação para seus achados, isto é, um declínio da frequência do antígeno com o aumento da idade, emitiram algumas hipóteses, que resumimos nas seguintes:

- 1) O desaparecimento do antígeno Austrália do soro com o aumento de idade.

- 2) Uma diminuição da quantidade do antígeno do soro, não sendo possível a sua detecção pelos métodos empregados.
- 3) Uma falha na imunidade celular contribuindo para a persistência do antígeno Austrália pode tornar o portador susceptível a outras doenças como a cirrose e/ou cancer primário do fígado, reduzindo o seu tempo médio de vida.

Os trabalhos de Blumberg *et al.* (1974) apoiam a segunda hipótese (apesar de não excluírem as outras), e sugerem que a diminuição da quantidade do antígeno é decorrente da formação de complexos imunes de Au-anti Au, e que a quantidade de antígeno livre restante não pode, às vezes, ser detectada nem pelo método mais sensível como o radioimunoensaio.

Grossman *et al.* (1975) observaram frequência maior de portadores entre os indivíduos com mais de 60 anos; esses autores, no entanto, atribuem esses resultados ao efeito de amostragem, uma vez que foram estudados apenas 6 indivíduos com mais de 60 anos.

Os nossos resultados mostram que há efeito racial na distribuição do antígeno Austrália na população estudada, sendo mais freqüente entre os indivíduos com componente negróide: a frequência do antígeno foi significativamente maior entre o grupo classificado como *escuro* (1,96%) do que entre o *médio* (1,91%) e o *claro* (0,5%) ( $P < 0,02$ ). Consultando a literatura, não encontramos além do trabalho de Salzano e Blumberg (1970), nenhum estudo em população



miscigenada que investigasse o efeito racial na distribuição do antígeno Austrália. Salzano e Blumberg (1970), estudando amostras de população do sul do país, verificaram que o antígeno estava distribuído com uma frequência de 0% entre os brancos, 0,41% entre os mulatos e 1,69% entre os pretos. Essas diferenças, no entanto, não foram consideradas significantes, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra; mesmo assim, estão na direção dos resultados que nós obtivemos.

Em populações não miscigenadas, alguns autores encontraram diferenças na distribuição do antígeno Austrália de acordo com a origem étnica do portador. Simons *et al.* (1972), estudando doadores de sangue em Singapura, verificaram que o antígeno era mais freqüente entre chineses do que entre malaios e indianos, e sugeriram que essas diferenças eram consequência da diferença de susceptibilidade ao estado de portador do antígeno, provavelmente de base genética. Blumberg *et al.* (1974), comparando a distribuição de portadores do antígeno Austrália de várias populações da Ásia, verificaram que a frequência desses, entre os melanésicos, era, em geral, mais alta do que entre polinésicos, micronésicos e aborígenes australianos. Apesar desses autores acharem difícil comentar esses resultados por causa das diferenças relacionadas à amostragem nas populações investigadas, procuram explicar a alta frequência do antígeno entre os melanésicos como consequência da alta frequência do gene à susceptibilidade nesta população (admitindo, obviamente, a hipótese genética como correta) como também acham que pode ser explicada

por maior chance de exposição ao agente infeccioso naquela área, ou a uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Szmuness *et al.* (1975), estudando doadores de sangue em Nova Iorque, observaram frequência maior do antígeno Austrália entre os não-caucasóides (chineses, filipinos e negros) do que entre os caucasóides. Segundo esses autores, certas diferenças sócio-econômicas entre os grupos étnicos pesquisados podem ter contribuído para a disparidade das frequências observadas. Esses fatores não são, no entanto, os únicos responsáveis pelos achados referidos, pois as frequências ainda diferem consideravelmente de acordo com a origem étnica, dentro de grupos com o mesmo nível sócio-econômico. Sugerem, então, que outros fatores, separados ou juntos, podem afetar a frequência do antígeno Austrália num determinado grupo da população:

- 1) Indivíduos considerados como pertencentes à classe média podem ter vindo de família de classe mais baixa, onde, durante a infância e a adolescência, o risco de exposição ao agente infeccioso foi maior.
- 2) Por causa de diferenças culturais, comportamentais, nutricionais, etc., certos grupos étnicos podem ser mais expostos à infecção do que outros com o mesmo nível sócio-econômico.
- 3) Certos grupos étnicos são geneticamente mais susceptíveis à persistência do antígeno Austrália do que outros.

A primeira e a segunda hipótese não parecem explicar os resultados obtidos em nosso trabalho, pelos seguintes motivos: a) é pouco provável que haja grandes diferenças de nível sócio-econômico entre as mulheres *claras, médias e escuras* que procuram uma maternidade de indigentes, nas condições da Tsylla Balbino, para atendimento obstétrico; b) também entre a população de doadores de sangue, é mais provável existirem menores diferenças sócio-econômicas nos sub-grupos raciais entre eles mesmos do que entre os *claros, médios e escuros* na população geral; c) além disso, o fato dos *médios* (mulatos) apresentarem freqüência intermediária de Au aponta mais fortemente a hipótese genética. Desse modo, nossos achados sugerem uma real associação de portadores do antígeno Austrália com a raça negra. A explicação para essa possível associação teria base biológica, provavelmente uma maior susceptibilidade genética dos indivíduos da raça negra ao desenvolvimento do estado de portador assintomático do antígeno. Blumberg *et al.* (1969) mostraram que, em populações tropicais, a distribuição do antígeno Austrália era consistente com a hipótese de uma característica de herança autossômica recessiva. Semelhante predisposição genética foi verificada para algumas populações mediterrâneas por Ceppellini e colaboradores (*apud* Blumberg, 1973).

Sendo este o primeiro estudo que procurou investigar o efeito racial na distribuição do antígeno Austrália em diferentes segmentos de população miscigenada vivendo no mesmo ambiente, o significado do excesso de portadores assintomáticos do antígeno entre

os indivíduos negróides torna-se mais relevante.

Os resultados de nosso trabalho não revelam associação entre o sistema sanguíneo ABO e a distribuição do antígeno Austrália. Esses dados estão coerentes com os observados por Szmuness, Prince e Cherubin (1971), Vale *et al.* (1974) e Moore, Campling e Hart (1975). Por outro lado, Hadziyannis *et al.* (1972) e Arndt-Hanser *et al.* (1974) observaram um excesso de indivíduos do grupo A e uma deficiência do grupo O entre os portadores do antígeno Austrália. Esses autores não deram, entretanto, explicação alguma para tais resultados.

Quanto aos grupos sanguíneos Rh, os nossos dados são concordantes com os de Szmuness *et al.* (1975) e de Moore, Campling e Hart (1975), pois também não verificamos efeito desses grupos sanguíneos na distribuição do antígeno Austrália.

A procedência das mulheres incluídas no nosso trabalho também não mostrou efeito algum na distribuição do antígeno Austrália, uma vez que as frequências entre as provenientes de áreas urbanas (1,27%) e de áreas rurais (0,73%) não foram estatisticamente diferentes. Isto parece indicar que as condições de higiene e hábitos de vida (conseqüentemente, as chances de exposição à infecção) são semelhantes nesses dois grupos estudados. Esses resultados são concordantes com os verificados por Bagshawe e Nganda (1973), em Quênia. Todavia, Cazal e Robine-Lévy (1972), na França tinham observado que o antígeno Austrália era mais freqüente em área urbana, e procuraram explicar esses resultados como conseqüên-

cia da inclusão, na amostra urbana, de indivíduos com grande risco de contaminação (médicos, enfermeiros, prisioneiros, etc.), ou ainda pela existência de hábitos de vida dos indivíduos urbanos que favoreciam uma maior contaminação. No Egito, porém, Noonan *et al.* (1974) observaram maior frequência do antígeno entre os indivíduos da zona rural e justificaram esses achados como um reflexo das diferenças de higiene e padrões culturais entre as duas áreas estudadas.

Nesse trabalho, procuramos verificar se havia alguma associação entre a distribuição do antígeno Austrália e portadores com imunologia positiva para a doença de Chagas, uma vez que alguns autores sugerem transmissão do antígeno através de picadas de insetos hematófagos (Blumberg *et al.* 1970 e Prince *et al.*, 1972). Os nossos resultados não mostraram associação; a série estudada era todavia, pequena. Não encontramos dados na literatura com os quais os nossos resultados pudessem ser comparados, parecendo ser este o primeiro estudo que procurou tal associação com a doença de Chagas. Entretanto, Blumberg *et al.* (1974), procurando associação entre a frequência de indivíduos com testes positivos para o antígeno Austrália e para malária, nas Ilhas Salomão (Ásia), verificaram que havia uma boa correlação em três das quatro populações estudadas em uma população a frequência do antígeno Austrália era bem maior do que a do indivíduo com testes positivos para malária e, por isto não puderam chegar a uma conclusão segura. Baylet *et al.* (*apud* Diebolt e Linhard, 1975), na África, verificaram, por outro lado, que a transmissão do antígeno Austrália não tinha relação com transmissão da malária.

## 7 - SUMÁRIO E CONCLUSÕES

No presente trabalho, a freqüência do antígeno Austrália foi determinada em indivíduos aparentemente sadios de três amostras da população miscigenada de Salvador e Aracaju. As três amostras eram constituídas de 1 000 mulheres da Maternidade Tsylla Balbino, 1 512 doadores de sangue do sexo masculino da COLSAN-Ba e 930 doadores de sangue, também do sexo masculino, de Aracaju.

Dos 3 442 indivíduos estudados, utilizando-se a técnica de hemaglutinação passiva reversa (Hepanosticon), 55 (1,59%) eram portadores do antígeno Austrália. Essa freqüência é maior do que a observada no sul do país, provavelmente, devido a características inerentes à população.

Foi investigado se havia alguma relação da presença do antígeno Austrália com:

- a) Marcadores genéticos: grupos sanguíneos ABO e Rh.
- b) Características biológicas do portador: sexo, idade e raça.
- c) Características ambientais: procedência urbana e rural e reação imunológica para a doença de Chagas.

Com relação aos marcadores genéticos, tanto os grupos sanguíneos do sistema ABO como do Rh, não mostraram efeito na distribuição do antígeno Austrália.

Das características biológicas do portador, o sexo e a idade não mostraram relação alguma em nível significativo com a presença do antígeno. Foi verificada, no entanto, uma associação entre raça e portadores do antígeno Austrália: havia 1,96% no subgrupo racial *escuro*, 1,91% no *médio* e 0,50 no *claro* ( $P < 0,02$ ).

Quanto às características ambientais, a procedência do portador não mostrou efeito na distribuição do antígeno Austrália, pois a frequência deste antígeno foi semelhante entre as mulheres provenientes de zona rural e as de zona urbana. Também não se verificou uma associação entre indivíduos com imunologia positiva para doença de Chagas e portadores do antígeno Austrália.

## 8 - BIBLIOGRAFIA CITADA

- Alkan, W.J., T.A. Swartz, G. Mundel, J. Eshchard, T. Hirshfeld e D. Versano (1973). Hepatitis B antigen-positive hepatitis in an Israeli family. *Israel J. Med. Sci.* 9:1542-1546.
- Allison, A.C. e B.S. Blumberg (1961). An isoprecipitation reaction distinguishing human serum-protein types. *Lancet*, 1:634-637.
- Almeida, J.D., D. Rubenstein e E. J. Stott (1971). New antigen antibody system in Australia antigen-positive hepatitis. *Lancet*, 2:1225-1227.
- Alter, H. J. e B. S. Blumberg (1966). Further studies on a new human isoprecipitin system (Australia antigen). *Blood*, 27:297-309.
- Arndt-Hanser, A., R. Ananthakrishnam e H. Walter (1974). ABO blood groups and Australia antigen. *Clin. Genet.*, 5:28-30.
- Azevêdo, E. S. (1975). *O sistema genético das desidrogenases alcoólicas em mestiços da Bahia e em brancos europeus*. Faculdade



de de Medicina da UFBA, Salvador, Ba. Tese.

Bagshawe, A. e T. N. Nganda (1973). Hepatitis B antigen in a rural community in Kenya. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 67:663-670.

Barker, L.F., J.D. Almeida, J. H. Hoofnagle, R. J. Gerety, D. R. Jackson e P. P. McGrath (1974). Hepatitis B core antigen: Immunology and electron microscopy. *Jour. Virol.*, 14:1552-1558.

Barret, E. J. (1976). Hepatitis B in Australian Aborigines and Torres Strait Islanders: Geographical, age and familial distribution of antigen subtypes and antibody. *Aust. N. Z. J. Med.*, 6:106-111.

Bar Shany, S. e L. Naggan (1976). HBs Ag and anti-HBs among Israeli Blood Donors. *Vox Sang.*, 30:191-199.

Bayer, M. E., B. S. Blumberg e B. Werner (1968). Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's syndrome and hepatitis. *Nature*, 218:1057-1059.

Bensabath, G. e J. Boshell (1973). Presença do antígeno Austrália (Au) em populações do interior do Estado Amazonas - Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo.*, 5:284-288.

Berthold, H., N. Kleine e G. Muller (1972). Australia antigen and serum hepatitis. *Amer. J. Dis. Child.*, 123:386-387.

- Blumberg, B. S. (1964). Polymorphisms of the serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 40:377-386.
- Blumberg, B. S. (1973). Australia antigen and inherited susceptibility to disease. *Israel J. Med. Sci.*, 9:1437-1443.
- Blumberg, B. S., J. Alter e S. Visnich (1965). A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*, 191:101-106..
- Blumberg, B. S., J. S. Friedlaender, A. Woodside, A. I. Sutnick e W. T. London (1969). Hepatitis and Australia antigen: Autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 62:1108-1115..
- Blumberg, B. S., B. J. S. Gerstley, D. A. Hungerford, W. T. London e A. I. Sutnick (1967). A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 66:924-931..
- Blumberg, B. S., B. J. S. Gerstley, A. I. Sutnick e I. Millman (1970). Australia antigen, hepatitis virus and Down's syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 171:486-499..
- Blumberg, B. S., S. Mazzur, K. Hertzog, I. Millman, J. Bloom e A. Damon (1974). Australia antigen in the Soloman Islands. *Hum. Biol.*, 46:239-262.
- Blumberg, B. S., L. Melartin, R. A. Guinto e B. Werner (1966). Family studies of a human serum isoenzyme system (Australia

- antigen). *Amer. J. Hum. Gen.*, 18:594-608.
- Blumberg, B. S., L. Melartin, M. Lechat e R. S. Guinto (1967). Association between lepromotous leprosy and Australia antigen. *Lancet*. 2:173-176..
- Blumberg, B. S., A. I. Sutnick e W. T. London (1968). Hepatitis and leukemia: Their relation to Australia antigen. *Bull. N. Y. Acad.* 44:1566-1586.
- Boxall, E. H. e H. Davies (1974). Dane particles in cord blood. *Lancet*. 2:1513..
- Campion, E. C. e A. G. Wangel (1975). Australia antigen, autoantibodies and cell-mediated immune responses in patients with Down's syndrome. *Med. J. Aust.*, 1:468-470..
- Candeias, J. A. N., F. Antonacio, H. Sette Jr. e L. C. da Silva (1974). Occurrence of hepatitis - associated - antigen (HAA) subdeterminants *ad* and *ay* in blood donors, acute and chronic liver disease. *Rev. Med. Trop. S. Paulo*, 16:226-231.
- Carbonara, A. O., (1972). Influence of environment and genetic factors on carriage of the Australia antigen, *Proc. Eur. Dial, Transplant. Assoc.*, 9:243-247.
- Carbonara, A. O., G. Trinchieri, G. Bedarida e G. Filippi (1970). A caucasian population with a high frequency of Au "carriers" Genetic analysis of the condition. *Vox Sang.*, 19:288-294.

- Carrera, A. E., L. R. Bryant e G. L. Leonard (1973). Screening of blood donors for hepatitis-associated antigen and antibody. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 60:455-449.
- Cazal, P. e Robinet-Levy (1972). Investigation of apparently healthy carriers of Australia antigen. *Amer. J. Dis. Child.*, 123:383-386.
- Chicot, D. e S. Delaruelle (1974). Etude clinique, épidémiologique et biochimique d'une population de donneurs de sang porteurs de l'antigène de l'hépatite B. *Rev. Fr. Transfus.*, 17:75-85.
- Cossart, Y. E. e F. D. Hargreaves e S. P. March (1972). Australia antigen and the human fetus. *Amer. J. Dis. Child.*, 123: 376-378.
- Courouc -Pauty, Anne-Marie e J. P. Soulier (1974). Further data on HBs antigen subtypes - geographical distribution. *Vox Sang.*, 27:533-549.
- Dane, D. S., C. H. Cameron e M. Briggs (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 1:695-698.
- De Stasio, G., F. D'Erasmus, M. Lancieri, G. Balici, e A. Amati (1976). Distribuzione per gruppi di et  e sesso dell'antigenemia Australia (HBs) in un gruppo di donatori di sangue pugliesi. *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 55:53-58.
- Diebolt, G., R. Baylet e J. Linhard (1975). Bilan actuel de re-

cherches épidémiologiques sur l'antigène Australia au Sénégal.

*Pathol. Biol.*, 23:429-432.

Diebolt, G e J. Linhard (1974). Variation de la fréquence de l'antigène et de l'anticorps HB em Afrique Noire. *Med. Trop.*, 34:529-544.

Diebolt, G., J. Linhard, D. Darasse e F. Diadhiou (1973). Recherche de l'antigène Australia (HB) et de l'anticorps correspondant chez les mères et leur nouveau-né à Dakar. *Rev. Fr. Transfus.*, 17:59-74.

Dodd, R. Y., L. Y. Ni, W. S. Mallin e T. J. Greenwalt (1975). Hepatitis B (surface) antigen testing by radioimmunoassay: Experience in a very large volunteer donor population: *Amer. J. Clin. Pathol.*, 63:847-853.

Dutta, R. N., R. S. Hoon e R. B. Nanda (1975). Australia antigen subtypes among blood donors and viral hepatitis cases at Delhi. *Indian J. Med.*, 63:740-745.

Ecomidou, I., S. Hadziyannis. E. Paraskevas, A. Binopoulou, J. E. Hesser, E. Lustbader e B. S. Blumberg (1975). Australia antigen (Hbs Ag) carriers in a greek community. Studies of transaminase (SGPT) levels. *Res. Commun. Chem. Pathol Pharmacol.*, 10:703-713.

Feinman, S. V., N. Coorter, J. C. Sinclair, D. M. Wrobel e B. Berris (1975). Clinical and epidemiological significance of

- the HBs Ag (Australia antigen); Carrier State *Gastroenterol.*, 68:113-120.
- Ferreira, C. S. M., M. M. M. Souza e E. S. Azevêdo (1973). ABO gene frequencies in a mixed sample of 9391 blood donors in Bahia, Brasil. *Ciência e Cultura*, 25 (6):573-574.
- Francis, T. I. (1975). Epidemiology of viral hepatitis B in the tropics. *Bull N. Y. Acad. Med.*, 51:510-507.
- Gerety, R. J., J. H. Hoofnagle, D. F. Nortman e L. F. Barker (1975). Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) subtypes and indices of clinical disease. *Gastroenterol.*, 68:1253-1260.
- Giles, J. P., R. W. Mc Collum, L. W. J. Berndtson e S. Krugman (1969). Viral hepatitis: relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *New Engl. J. Med.*, 281: 119-122.
- Gillespie, A. D. Dorman, J. A. Walker-Smith e J. S. Yu (1970). Neonatal hepatitis and Australia antigen. *Lancet.*, 2: 1081.
- Gocke, D. J., K. Hsu, C. Morgan, S. Bombardieri, M. Lockshin e C. L. Christian (1970). Association between polyarteritis and the Australia antigen *Lancet*, 2:1149-1153
- Gocke, D. J. e N. B. Kavey (1969). Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood donors. *Lancet*, 1:1015-1059.

- Grossman, R. A., M. W. Benenson, R. M. Scott, R. Snitbhan, F. H. Top e S. Pantuwatana (1975). An epidemiologic study of hepatitis B virus in Bangkok Thailand. *Amer. J. Epidemiol.*, 101:144-159.
- Guimarães, R. X. (1973). *Frequência do antígeno Austrália em indivíduos normais, índios do Parque Nacional do Xingu e portadores de esquistossomose mansônica*. Escola Paulista de Medicina. São Paulo. Tese.
- Hadziyannis, S., G. Merikas, S. Panetsos e M. Kourepi (1972). Hepatitis associated antigen carriers among blood donors in Greece. *Amer. J. Dis. Child.*, 123:381-383.
- Hirschman, S. Z., M. Gerber e E. Garfinkel (1974). DNA purified from naked intranuclear particles of human liver infected with hepatitis B virus. *Nature*, 251:540-541.
- Hirschman, S. Z., J. Schwartz, S. Vernace, F. Schaffner e C. Ganz (1973). An electron microscopic study of the structural polymorphism of hepatitis B antigen. *J. Infect. Dis.*, 128: 605-617.
- Hoofnagle, J. H., R. J. Gerety e L. F. Barker (1973). Antibody to hepatitis-B-virus core in man. *Lancet*, 2:869-873.
- Howard, C. R. e C. J. Burrell (1976). Structure and nature of hepatitis B antigen. *Prog. Med. Virol.*, 22:36-103.

Isaacs, P. E. T., N. M. Davidson e D. Rubenstein (1974).

Differences in Australia antigen carrier rates in Northern Nigeria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 23:314-315.

Joshi, B. N. e C. A. Dharmadhikari (1974). Australia antigen in professional blood donors. *Indian J. Med. Sci.*, 28:9-11.

Józwiak, W., J. Koscielak, K. Madalinski, W. J. Brzosko e A. Nowoslawski (1971). RNA of Australia antigen. *Nature New Biol.*, 229:92-94.

Keys, T. S., W. L. Hewitt, J. L. Sever *et al.* (1971). Neonatal and maternal Australia antigen. *Gastroenterology*, 60:683.

Krieger, H., N. E. Morton, P. M. Mi, E. S. Azevêdo, A. Freire-Maia e N. Yasuda (1965). Racial admixture in Northeastern Brasil. *Ann. Hum. Genet.*, 29:113.

Krugman, S. e J. P. Giles (1970). Viral hepatitis: New light on an old disease. *JAMA*, 212:1019.

Kukowski, K., W. T. London, A. I. Sutnick, M. Kahn e B. S. Blumberg (1972). Comparison of progeny of mothers with and without Australia antigen. *Human Biol.*, 44:489-499.

Le Bouvier, G. L. (1971). The heterogeneity of Australia antigen. *J. Infect. Dis.*, 123:671.

Levene, C. e B. S. Blumberg (1969). Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. *Nature*, 221:195-196.



- London, W. T. (1973). The genetic relationships of Australia antigen. *Vox Sang.*, 24:1-7.
- London, W. T., I. Millman, A. I. Sutnick e B. S. Blumberg (1970). Transmission, replication, and passage of Australia antigen in African green monkeys (vervets) *Clin. Res.*, 18:356.
- Lyra, L. G. (1975). *Antígeno Austrália na esquistossomose mansônica, forma hēpato-esplēnica*. Faculdade de Medicina da UFBa, Salvador, Ba. Tese.
- Martinez, M. M. (1972). Aspectos físico-químicos, inmunológicos y epidemiológicos sobre el antígeno asociado a la hepatitis. *Sangre*, 17:1-24.
- Mauro, L. e G. Di Mauro (1976). Frequenza di positività per l'antigene dell'epatite B (HBs Ag) in siero di soggetti sani di um centro rurale della Provincia de Catania. *Boll. Istit. Siero Milan.*, 55:234.
- Mazzur, S., S. Burgert e G. Le Bouvier (1975). Compound d+ y+ particles of Australia antigen. *J. Immunol.*, 114:1510-1512.
- Mazzur, S. e N. Jones (1976). Equal susceptibility of males and females on Santa Cruz Island to the carrier state of hepatitis B surface antigen. *Jour. Infect. Dis.*, 133:331-333.
- Moore, H. H., M. Campling e G. E. Hart (1975). A comparison of hepatitis B antigen and blood groups in African donors. *Cent. Afr. J. Med.*, 21:175-176.

- Mutanda, L. N., e M. A. Mufson (1974). Hepatitis B antigenemia in remote tribes of Northern Kenya, Northern Liberia, and Northern Rhodesia. *Jour. Inf. Dis.* 130:406-408.
- Nooman, Z. M., M. A. Nafeh, A. Abul-Hassan e N. A. Hussein (1974). Hepatitis-associated antigen in various population groups in Upper Egypt. *J. Egypt. Med. Ass.*, 57:9-15.
- Nordenfelt, E. (1975). Some epidemiological and clinical aspects of hepatitis B antigen and its subtypes. *Scand. J. Infect. Dis.*, 7:147-152.
- Noyes, W. F. (1973). Hepatitis B virus antigen development in cultured human hepatocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 144: 845-851.
- Ohbayashi, A., M. Mayumi e K. Okochi (1971). Australia antigen in two families with multiple occurrence of cryptogenic cirrhosis of liver. *Lancet.*, 1:244.
- Okada, K., T. Yamada, Y. Miyakawa e M. Mayumi (1975). Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers. *Jour. Pediat.*, 87:360-363.
- Okochi, K., Murakami (1968). Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox. Sang.*, 15:374-385.
- Papaevangelou, G., J. Hoofnagle, e J. Kremastinou (1974). Trans-placental transmission of hepatitis-B virus by symptom-free

chronic carrier mothers. *Lancet.*, 2:746-748.

Papaevangelou, G., T. Kremastinou, C. Prevedourakis, e D. Kaskarelis (1974). Hepatitis B antigen and antibody in maternal blood, cord blood, and amniotic fluid. *Arch. Dis. Child.*, 49:936-939.

Pattison, C. P., K. R. Berquist, J. Maynard, H. M. Webster (1973). Serological and epidemiological studies of hepatitis B, in haemodialysis units. *Lancet*, 2:172-174.

Peters, C. J., W. C. Reeves, V. Rivera e K. M. Johnson (1973). Epidemiology of hepatitis B antigen in Panama. *Amer. J. Epidemiol.*, 98:301-310.

Piccinino, F., G. Manzillo, E. Sagnelli, G. Balestrieri e G. Maio (1975). Familial clustering of hepatitis B antigen and liver diseases in families with a high incidence of viral hepatitis. *Infection.*, 3:99-104.

Pirnar, A. e T. Kanra (1976). Incidence and distribution of hepatitis Bs-antigen in Turkey. *Vox. Sang.*, 31:67-69.

Prince, A. M. (1968). Au Antigen detected in the blood during the incubation of serum hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 60: 814-821.

Prince, A. M., D. Metselaar, G. W. Kafuko, L. G. Mukwaya., C. M. Ling e L. R. Overby (1972). Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet.*, 2:247-250.

- Reed, W. D., A. L. W. F. Eddleston, R. B. Stern, R. Williams, A. J. Zuckerman, A. Bowes e P. M. Eearl (1973). Detection of hepatitis B antigen by radioimmunoassay in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Great Britain. *Lancet.*, 2:690-694.
- Rundle A. T., J. Atkin e B. Sudell (1974). Association of serum and red cell phenotypes and Australian antigen in Down's syndrome. *J. Ment. Def. Res.*, 18:307-315.
- Rundle, A. T., J. Atkin e B. Sudell (1975). Hepatitis associated antigen and the ABO locus in Down'n syndrome. *Clin. Genet.*, 8:1-4.
- Salzano, F. M. e B. S. Blumberg (1970). The Australia antigen in Brazilian healthy persons and in the leprosy and leukaemia patients. *Clin. Path.*, 23:39-42.
- Salzano, F. M. e N. Freire-Maia (1967). *Populações Brasileiras. Aspectos demográficos, genéticos e antropológicos*. Cia. Edit. Nacional e Edit. da Univ. de São Paulo.
- Schuurs, A. H. W. M. e J. Kacaki (1974). Reversed Haemagglutination test for the Detection of Hepatitis B antigen. *Vox Sang.*, 27:97-114.
- Schweitzer, I. L. e R. S. Spears (1970). Hepatitis associated antigen (Australia antigen) in mother and infant. *New. Engl. J. Med.*, 283:570-572.

Schweitzer, I. L., A. Wing, C. McPeak e R. L. Spears (1972). Hepatitis-associated antigen in 56 mother-infant pairs.

*JAMA*. 220:1092-1095.

Scientific group on viral hepatitis: The terminology of hepatitis.

*Bull. WHO*, 4:479-480, 1973.

Sengar, D. P. S., A. Rashid, W. A. McLeish, J. E. Harris, R. A. Couture e M. Sutherland (1975). Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) infection in a hemodialysis unit. II Factors affecting host immune response to HBs Ag. *Can. Med. Ass. J.*, 113:945-948.

Shulman, N. R. (1970). Hepatitis associated antigen. *Amer. J. Med.*, 49:669.

Skinhoj, P., H. Sardemann, J. Cohn, M. Mikkelsen e H. Olesen (1972). Hepatitis associated antigen (HAA) in pregnant women and their new-born infants. *Amer. J. Dis. Child.*, 123:380-381.

Simons, M. J., E. H. Yap, Y. W. Ong, K. Okochi, M. Mayumi e K. Nishioka (1972). Frequency of Australia antigen in blood donors in Singapore. *Amer. J. Dis. Child.*, 123:405-406.

Simons, M. J., E. H. Yap, M. Yu *et al.* (1971). Australia antigen in Singapore Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet.*, 1:1149-1151.

Stevens, C. E. e R. P. Beasley (1976). Lack of an autosomal recessive

- sive genetic influence in vertical transmission of hepatitis B antigen. *Nature.*, 260:715-716.
- Stevens, C. E., R. P. Beasley, J. Tsui e W. C. Lee (1975). Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New. Engl. J. Med.* 292:771-774.
- Sutnick, A. I., D. H. Levine, W. T. London *et al.* (1971). Frequency of Australia antigen in patients with leukemia in different countries. *Lancet*, 1:1200-1202.
- Sutnick, A. I., W. T. London e B. S. Blumberg (1971). Australia antigen: a genetic basis for chronic liver disease and hepatoma? *Ann. Intern. Med.*, 77:442-444.
- Sutnick, A. I., W. T. London, B. S. Blumberg e A. Vierucci (1972). Australia antigen, posttransfusion hepatitis, and the chronic carrier state. *Amer. J. Dis. Child.*, 123:392-400.
- Sutnick, A. I., W. T., London, B. J. S. Gerstley, M. M. Cronlund e B. S. Blumberg (1968). Anicteric hepatitis associated with Australia antigen: occurrence in patients with Down's syndrome. *JAMA*, 205:670.
- Szmuness, W., R. L. Hirsch, A. M. Prince, R. W. Levine, E. J. Harley e H. Ikran (1975). Hepatitis B surface antigen in blood donors: Further observations. *J. Infect. Dis.*, 131: 111-118.
- Szmuness, W., A. M. Prince, Ch. E. Cherubim (1971). Serum hepa-

titis antigen (SH) carrier state: Relation to ABO blood groups.

*Brit. Med. J.*, 2:198-199.

Szmuness, W., A. M. Prince, R. L. Hirsch e B. Brotman (1973).

Familial clustering of hepatitis B infection. *N. Engl. J. Med.*, 29:1162-1166.

Tevaluoto-Aarnio, M. e K. Hongell (1974). Australia antigen in Down's syndrome patients with Robertsonian translocation.

*Med. Biol.* 52:70-71.

Theodoropoulos, G., P. Economopoulos, S. Mitakos e B. Angelopoulos (1974). The relationship between hepatitis-associated

antigen and the development of hepatocellular cancer. *Acta. Hep. Gastro.*, 21:430-432.

Trepo, C. G., J. Thivolet e A. M. Prince (1972). Australia antigen and polyarteritis nodosa. *Amer. J. Dis. Child.*, 123:390-392.

Turner, G. C. e G. Bruce-White (1969). SH antigen in haemodialysis associated hepatitis. *Lancet*, 2:121-124.

Vale, T. G., H. N. Thomas, R. A. Hawkes e A. Kelly (1974). ABO blood groups and hepatitis B antigen and antibody. *Aust. N. Z. J. Med.*, 4:1-2.

Velasco, M. J. Giaconi, R. Cruz-Coke, C. De La Fuente e A. Ruiz (1973). Distribucion familiar del antígeno Australiano en poblacion Chilena. *Rev. Méd. Chile*, 101:758-762.

- Vesely, V. e V. Kulich (1974). Conclusions from the studies on hepatitis B antigen in blood donors. *Folia Haematol.*, 101: 966-973.
- Vierucci, A., F. Raggazzini, L. Borgatta, W. T. London, A. I. Sutnick e B. S. Blumberg (1971). Australia antigen and antibody in Italian patients with thalassemia. *Clin. Res.*, 19: 434.
- Vyas, G. N. (1974). Evidence against recessive inheritance of susceptibility to the chronic carrier state for hepatitis B antigen. *Nature*, 248:159-160.
- Wallace, J. (1973). Australia antigen in blood-donors. *Lancet*, 1001-1003.
- Williams, H. e S. Mazzur (1976). Hepatitis B antigen subtypes in asymptomatic carriers in the Solomon Islands. *Aust. N. Z. J. Med.*, 6:210-213.
- Yamada, G. e K. Kosaka (1975). Intranuclear virus-like particles in hepatocytes of an asymptomatic hepatitis B antigen carrier with Dane particles in the serum *Gastroenterol.*, 68:370-373.
- Ziegenfuss, J. F., E. B. Byrne, I. L. Stoloff e E. R. Burka (1972). Australia antigen in systemic lupus erithematosus. *Lancet.*, 1:800.
- Zuckerman, A. J. (1969). Viral hepatitis and the Australia-SH antigen. *Nature*, 223:569-572.



## 9 - APÊNDICE

NOME <i>Rivaldo dos Santos</i>	Nº 27	Nº Ficha 2004
RAÇA <i>PARDA</i>	IDADE <i>22</i>	SEXO <i>M</i>
		PROFISSÃO <i>Pedreiro</i>

ENDEREÇO *Rua Espírito Santo nº 415*

DATA *05/06/77*

TRANSFUSÃO ÚLTIMOS 6 MESES - <i>Não</i>	CHAGAS <i>Não</i>
ICTERÍCIA- <i>Não</i>	HEPATITE <i>Não</i>
CONTATO C/ICTÉRICO ÚLTIMOS 6 MESES- <i>Não</i>	
GRUPOS SANGUIN. <i>O Rh+</i>	MACH. GUERREIRO <i>Neg</i>
	Au <i>Neg.</i>

OBSERVAÇÕES:

---

NOME *Ângela Maria dos Santos*REG. 190

---

IDADE 17

RAÇA MM

DATA 30/10/76

---

ENDEREÇO *Rua Valdemar Falcão S/N - Brotas*

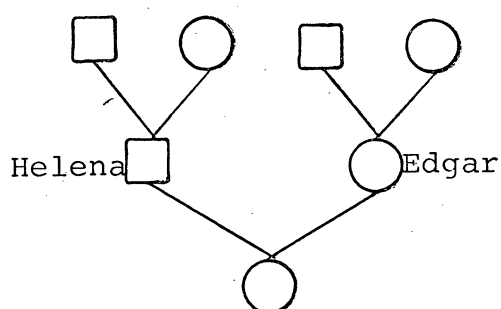
---

PRODEDÊNCIA *Salvador - U*PARIDADE 3

---

CONSANGUINIDADE *Não*Au *Neg.*

---

TRANSFUSÃO - *N*INJEÇÃO - *N*EXTRAÇÃO DENTÁRIA - *N*ICTERICIA - *N*

---

HISTÓRIA REPRODUTIVA